accord

Nilotinib Accord 50 mg Hartkapseln
Nilotinib Accord 150 mg Hartkapseln
Nilotinib Accord 200 mg Hartkapseln

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nilotinib Accord 50 mg Hartkapseln
Nilotinib Accord 150 mg Hartkapseln
Nilotinib Accord 200 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Nilotinib Accord 50 mg Hartkapseln

Eine Hartkapsel enthält 50 mg Nilotinib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Eine Hartkapsel enthält etwa 40 mg Lactose (als Monohydrat).

Nilotinib Accord 150 mg Hartkapseln

Eine Hartkapsel enthält 150 mg Nilotinib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Eine Hartkapsel enthält etwa 120 mg Lactose (als Monohydrat).

Nilotinib Accord 200 mg Hartkapseln

Eine Hartkapsel enthält 200 mg Nilotinib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Eine Hartkapsel enthält etwa 160 mg Lactose (als Monohydrat) und Allurarot AC.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel (Kapsel).

Nilotinib Accord 50 mg Hartkapseln

Gelatine-Hartkapsel der Größe 4 (ca. 14 mm lang) mit einem roten, nicht transparenten Oberteil und einem hellgelben, nicht transparenten Unterteil, mit schwarzer Tinte bedruckt mit „SLM“ auf dem Oberteil und „39“ auf dem Unterteil. Die Kapsel enthält ein gebrochen weißes bis graues granulatförmiges Pulver.

Nilotinib Accord 150 mg Hartkapseln

Gelatine-Hartkapsel der Größe 1 (ca. 19 mm lang) mit einem roten, nicht transparenten Oberteil und einem roten, nicht transparenten Unterteil, mit schwarzer Tinte bedruckt mit „SLM“ auf dem Oberteil und „26“ auf dem Unterteil. Die Kapsel enthält ein gebrochen weißes bis graues granulatförmiges Pulver.

Nilotinib Accord 200 mg Hartkapseln

Gelatine-Hartkapsel der Größe 0 (ca. 21 mm lang) mit einem hellgelben, nicht transparenten Oberteil und einem hellgelben, nicht transparenten Unterteil, mit schwarzer Tinte bedruckt mit „SLM“ auf dem Oberteil und „27“ auf dem Unterteil. Die Kapsel enthält ein gebrochen weißes bis graues granulatförmiges Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Nilotinib Accord ist angezeigt für die Behandlung von:

- erwachsenen Patienten, Kindern und Jugendlichen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom positiver chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase,
- erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom positiver CML in der chronischen und akzelerierten Phase mit Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber einer Vorbehandlung einschließlich Imatinib. Wirksamkeitsdaten zu Patienten mit CML in der Blastenkrise liegen nicht vor,
- Kindern und Jugendlichen mit Philadelphia-Chromosom positiver CML in der chronischen Phase mit Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber einer Vorbehandlung einschließlich Imatinib.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Einleitung der Therapie ist durch einen Arzt vorzunehmen, der Erfahrung in Diagnose und Behandlung von Patienten mit CML besitzt.

Dosierung

Die Behandlung sollte fortgeführt werden, solange ein klinischer Nutzen erkennbar ist oder bis eine inakzeptable Toxizität auftritt.

Wenn der Patient die Einnahme einer Dosis vergisst, soll er diese nicht nachholen, sondern zum nächsten Einnahmezeitpunkt die verschriebene Dosis einnehmen.

Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom positiver CML

Die empfohlene Dosis beträgt:

- 300 mg zweimal täglich bei Patienten mit neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase,
- 400 mg zweimal täglich bei Patienten mit CML in der chronischen oder akzelerierten Phase mit Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber einer Vorbehandlung.

Kinder und Jugendliche mit Philadelphia-Chromosom positiver CML

Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen wird individuell abhängig von der Körperoberfläche bestimmt (mg/m^2). Die empfohlene Dosis von Nilotinib beträgt zweimal täglich 230 mg/m^2, gerundet auf die nächste 50-mg-Dosis (bis zu einer maximalen Einzeldosis von 400 mg) (siehe Tabelle 1). Verschiedene Stärken von Nilotinib-Hartkapseln können kombiniert werden, um die gewünschte Dosis zu erreichen.

Erfahrungen bei der Behandlung von Patienten unter 2 Jahren liegen nicht vor. Es liegen keine Daten für neu diagnostizierte Patienten unter 10 Jahren und begrenzte Daten für Patienten unter 6 Jahren mit Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber Imatinib vor.

Siehe Tabelle 1.

Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom positiver CML in der chronischen Phase, die mit Nilotinib als Erstlinientherapie behandelt wurden und die eine anhaltende tiefe molekulare Remission (MR4,5) erreicht haben

Bei geeigneten erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom positiver (Ph+) CML in der chronischen Phase, die über mindestens 3 Jahre mit 300 mg Nilotinib zweimal täglich behandelt wurden, kann ein Absetzen der Behandlung erwogen werden, wenn eine tiefe molekulare Remission unmittelbar vor Absetzen der Therapie mindestens ein Jahr angedauert hat. Das Absetzen der Therapie mit Nilotinib sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung von CML-Patienten erfahren ist (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Tabelle 1: Dosierungsschema für Kinder und Jugendliche für Nilotinib 230 mg/m^2 zweimal täglich

Körperoberfläche (KOF)	Dosis in mg (zweimal täglich)
Bis zu 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

Bei geeigneten Patienten, welche die Therapie mit Nilotinib absetzen, müssen die BCR-ABL-Transkriptmengen und das große Blutbild einschließlich Differentialblutbild ein Jahr lang monatlich überwacht werden. Im zweiten Jahr müssen die Kontrollen alle 6 Wochen stattfinden und danach alle 12 Wochen. Eine Überwachung der BCR-ABL-Transkriptmengen muss mit einem quantitativen diagnostischen Test durchgeführt werden. Dieser Test muss für die Bestimmung molekularer Remissionswerte auf der internationalen Skala (IS) mit einer Sensitivität von mindestens MR4,5 (BCR-ABL/ABL ≤ 0,0032 % IS) validiert sein.

Bei Patienten, die während der therapiefreien Phase keine MR4 (MR4 = BCR-ABL/ABL ≤ 0,01 % IS) mehr zeigen, jedoch noch eine MMR (MMR = BCR-ABL/ABL ≤ 0,1 % IS) aufweisen, sind die BCR-ABL-Transkriptmengen alle 2 Wochen zu überwachen, bis die BCR-ABL-Werte wieder in einem Bereich zwischen MR4 und MR4,5 liegen. Bei Patienten, bei denen die BCR-ABL-Werte bei mindestens 4 aufeinanderfolgenden Messungen zwischen MMR und MR4 bleiben, kann zum ursprünglichen Zeitplan für die Überwachung zurückgekehrt werden.

Patienten, die keine MMR mehr zeigen, müssen innerhalb von 4 Wochen nach Kenntnis des Remissionsverlusts erneut mit der Behandlung beginnen. Die Therapie mit Nilotinib sollte mit 300 mg zweimal täglich wieder aufgenommen werden, oder mit einer reduzierten Dosis von 400 mg einmal täglich, falls bei dem Patienten vor Absetzen der Therapie eine Dosisreduktion vorgenommen wurde. Bei Patienten, die wieder eine Therapie mit Nilotinib beginnen, sollten die BCR-ABL-Transkriptmengen bis zur erneuten Bestätigung einer MMR monatlich und anschließend alle 12 Wochen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom positiver CML in der chronischen Phase, die nach einer vorherigen Therapie mit Imatinib unter der Behandlung mit Nilotinib eine anhaltende tiefe molekulare Remission (MR4,5) erreicht haben

Bei geeigneten erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom positiver (Ph+) CML in der chronischen Phase, die mindestens 3 Jahre lang mit Nilotinib behandelt wurden, kann ein Absetzen der Behandlung erwogen werden, wenn eine tiefe molekulare Remission unmittelbar vor Absetzen der Therapie mindestens ein Jahr angedauert hat. Das Absetzen der Therapie mit Nilotinib sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung von CML-Patienten erfahren ist (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Bei geeigneten Patienten, welche die Therapie mit Nilotinib absetzen, müssen die BCR-ABL-Transkriptmengen und das große Blutbild einschließlich Differentialblutbild ein Jahr lang monatlich überwacht werden. Im zweiten Jahr müssen die Kontrollen alle 6 Wochen stattfinden und danach alle 12 Wochen. Eine Überwachung der BCR-ABL-Transkriptmengen muss mit einem quantitativen diagnostischen Test durchgeführt werden. Dieser Test muss für die Bestimmung molekularer Remissionswerte auf der internationalen Skala (IS) mit einer Sensitivität von mindestens MR4,5 (BCR-ABL/ABL ≤ 0,0032 % IS) validiert sein.

Patienten mit bestätigtem Verlust einer MR4 (MR4 = BCR-ABL/ABL ≤ 0,01 % IS) während der therapiefreien Phase (zwei aufeinanderfolgende Messungen im mindestens 4-wöchigen Abstand zeigen den Verlust der MR4) oder mit dem Verlust einer guten molekularen Remission (MMR = BCR-ABL/ABL ≤ 0,1 % IS) müssen innerhalb von 4 Wochen nach Kenntnis des Remissionsverlusts erneut mit der Behandlung beginnen. Die Therapie mit Nilotinib sollte mit 300 mg oder 400 mg zweimal täglich wieder aufgenommen werden. Bei Patienten, die wieder eine Therapie mit Nilotinib beginnen, sollten die BCR-ABL-Transkriptmengen bis zur erneuten Bestätigung einer guten molekularen Remission oder einer MR4 monatlich und anschließend alle 12 Wochen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Anpassung oder Änderung der Dosierung

Hämatologische Toxizität (Neutropenie, Thrombozytopenie), die nicht durch die zugrunde liegende Leukämie bedingt ist, kann eine Unterbrechung der Nilotinib-Therapie und/oder eine Dosisreduktion erforderlich machen (siehe Tabelle 2).

Siehe Tabelle 2.

Tabelle 2: Dosisanpassung bei Neutropenie und Thrombozytopenie

300 mg zweimal täglich bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase und 400 mg zweimal täglich bei erwachsenen Patienten mit CML in der chronischen Phase mit Imatinib-Resistenz oder -Unverträglichkeit	ANZ* < 1,0 × 10^9/l und/oder Thrombozytenzahl < 50 × 10^9/l	1. Die Behandlung mit Nilotinib muss unterbrochen werden und die Blutwerte sind zu überwachen. 2. Die Behandlung muss innerhalb von 2 Wochen mit der vorherigen Dosierung fortgesetzt werden, wenn ANZ > 1,0 × 10^9/l und/oder Thrombozyten > 50 × 10^9/l sind. 3. Bei anhaltend niedrigen Werten ist evtl. eine Dosisreduktion auf 400 mg einmal täglich erforderlich.
400 mg zweimal täglich bei erwachsenen Patienten mit CML in der akzelerierten Phase mit Imatinib-Resistenz oder -Unverträglichkeit	ANZ* < 0,5 × 10^9/l und/oder Thrombozytenzahl < 10 × 10^9/l	1. Die Behandlung mit Nilotinib muss unterbrochen werden und die Blutwerte sind zu überwachen. 2. Die Behandlung muss innerhalb von 2 Wochen mit der vorherigen Dosierung fortgesetzt werden, wenn ANZ > 1,0 × 10^9/l und/oder Thrombozyten > 20 × 10^9/l sind. 3. Bei anhaltend niedrigen Werten ist evtl. eine Dosisreduktion auf 400 mg einmal täglich erforderlich.
230 mg/m^2 zweimal täglich bei Kindern und Jugendlichen mit neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase und 230 mg/m^2 zweimal täglich bei Kindern und Jugendlichen mit CML in der chronischen Phase mit Imatinib-Resistenz oder -Unverträglichkeit	ANZ* < 1,0 × 10^9/l und/oder Thrombozytenzahl < 50 × 10^9/l	1. Die Behandlung mit Nilotinib muss unterbrochen werden und die Blutwerte sind zu überwachen. 2. Die Behandlung muss innerhalb von 2 Wochen mit der vorherigen Dosierung fortgesetzt werden, wenn ANZ > 1,5 × 10^9/l und/oder Thrombozyten > 75 × 10^9/l. 3. Bei anhaltend niedrigen Werten ist evtl. eine Dosisreduktion auf 230 mg/m^2 einmal täglich erforderlich. 4. Wenn das Ereignis nach der Dosisreduktion auftritt, sollte eine Beendigung der Behandlung in Betracht gezogen werden.

* ANZ = absolute Neutrophilenzahl

Wenn klinisch signifikante, mittelschwere oder schwere nicht-hämatologische Toxizitätsanzeichen auftreten, ist die Einnahme zu unterbrechen und die Patienten sollten überwacht und entsprechend behandelt werden. Betrug die vorherige Dosis 300 mg zweimal täglich bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase oder 400 mg zweimal täglich bei erwachsenen Patienten mit CML in der chronischen oder akzelerierten Phase mit Imatinib-Resistenz oder -Unverträglichkeit oder 230 mg/m² zweimal täglich bei Kindern und Jugendlichen, kann die Therapie mit 400 mg einmal täglich bei erwachsenen Patienten oder mit 230 mg/m² einmal täglich bei Kindern und Jugendlichen fortgesetzt werden, sobald die Toxizitätsanzeichen abgeklungen sind. Betrug die vorherige Dosis 400 mg einmal täglich bei erwachsenen Patienten oder 230 mg/m² einmal täglich bei Kindern und Jugendlichen, sollte die Behandlung beendet werden. Wenn es klinisch angemessen ist, sollte erwogen werden, die Dosierung bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase wieder auf die Anfangsdosis von 300 mg zweimal täglich, bei erwachsenen Patienten mit CML in der chronischen oder akzelerierten Phase mit Imatinib-Resistenz oder -Unverträglichkeit wieder auf 400 mg zweimal täglich oder bei Kindern und Jugendlichen auf 230 mg/m² zweimal täglich zu steigern.

Erhöhte Serumlipasen: Bei Grad-3-4-Erhöhungen sollte bei erwachsenen Patienten die Dosis auf 400 mg einmal täglich herabgesetzt oder die Therapie unterbrochen werden. Bei Kindern und Jugendlichen muss die Behandlung bis zu einem Rückgang der Werte auf ≤ Grad 1 unterbrochen werden. Hat die vorherige Dosis 230 mg/m² zweimal täglich betragen, kann danach die Behandlung mit 230 mg/m² einmal täglich fortgeführt werden. Hat die vorherige Dosis 230 mg/m² einmal täglich betragen, sollte die Behandlung beendet werden. Die Serumlipasewerte sollten monatlich oder wie klinisch angezeigt kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Erhöhung von Bilirubin und Lebertransaminasen: Bei Grad-3-4-Erhöhungen von Bilirubin und Lebertransaminasen sollte bei erwachsenen Patienten die Dosis auf 400 mg einmal täglich herabgesetzt oder die Therapie unterbrochen werden. Bei Erhöhungen von Bilirubin ≥ Grad 2 oder der Lebertransaminasen von ≥ Grad 3 bei Kindern und Jugendlichen muss die Behandlung bis zu einem Rückgang der Werte auf ≤ Grad 1 unterbrochen werden. Hat die vorherige Dosis 230 mg/m² zweimal täglich betragen, kann danach die Behandlung mit 230 mg/m² einmal täglich fortgeführt werden. Hat die vorherige Dosis 230 mg/m² einmal täglich betragen und es dauert länger als 28 Tage bis die Werte auf ≤ Grad 1 zurückgehen, sollte die Behandlung beendet werden. Bilirubin und die Lebertransaminasenwerte sollten monatlich oder wie klinisch angezeigt kontrolliert werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Personen

Rund 12 % der Teilnehmer der Phase-III-Studie mit Patienten mit neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase und rund 30 % der Teilnehmer der Phase-II-Studie mit Patienten mit CML in der chronischen und akzelerierten Phase mit Imatinib-Resistenz oder -Unverträglichkeit waren 65 Jahre oder älter. Es wurden hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit keine erheblichen Unterschiede zwischen den Patienten ≥ 65 Jahre und den Patienten zwischen 18 und 65 Jahren festgestellt.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es wurden bisher keine klinischen Studien an Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion durchgeführt.

Da Nilotinib und seine Metaboliten nicht auf renalem Wege ausgeschieden werden, ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion keine Verringerung der gesamtsystemischen Clearance zu erwarten.

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine eingeschränkte Leberfunktion hat einen mäßigen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Nilotinib. Eine Dosisanpassung wird bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht für notwendig erachtet. Jedoch sind Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion mit besonderer Vorsicht zu behandeln (siehe Abschnitt 4.4).

Herzerkrankungen

Patienten mit einer unkontrollierten oder signifikanten Herzerkrankung (z. B. kürzlich aufgetretener Herzinfarkt, dekompensierte Herzinsuffizienz, instabile Angina oder klinisch signifikante Bradykardie) waren von den klinischen Studien ausgeschlossen. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit entsprechenden Herzerkrankungen (siehe Abschnitt 4.4).

Unter der Therapie mit Nilotinib wurde über einen Anstieg der Gesamtserumcholesterinwerte berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Die Blutfettwerte sollten vor Beginn der Therapie mit Nilotinib bestimmt werden und in den Monaten 3 und 6 nach Beginn der Therapie und mindestens jährlich während der Dauertherapie untersucht werden.

Unter der Therapie mit Nilotinib wurde über einen Anstieg der Blutglukosewerte berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Die Blutglukosewerte sollten vor Beginn der Therapie mit Nilotinib untersucht und während der Behandlung überwacht werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nilotinib wurde bei Kindern und Jugendlichen mit Philadelphia-Chromosom positiver CML in der chronischen Phase im Alter von 2 bis unter 18 Jahren nachgewiesen (siehe Abschnitte 4.8, 5.1 und 5.2). Es liegen keine Erfahrungen bei Kindern unter 2 Jahren oder bei Kindern und Jugendlichen mit Philadelphia-Chromosom positiver CML in der akzelerierten Phase oder in der Blastenkrise vor. Es liegen keine Daten für neu diagnostizierte pädiatrische Patienten unter 10 Jahren und begrenzte Daten für pädiatrische Patienten unter 6 Jahren mit Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber Imatinib vor.

Art der Anwendung

Nilotinib Accord sollte zweimal täglich im Abstand von etwa 12 Stunden eingenommen werden. Es darf nicht zusammen mit Nahrungsmitteln eingenommen werden. Die Hartkapseln sollten unzerkaut mit Wasser geschluckt werden. Zwei Stunden vor und mindestens eine Stunde nach Einnahme der Dosis soll der Patient nichts essen. Für Patienten mit Schluckschwierigkeiten einschließlich Kinder, die keine Hartkapseln schlucken können, sollten andere geeignete Arzneimittel verwendet werden, die Nilotinib enthalten.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Myelosuppression

Die Behandlung mit Nilotinib ist mit Thrombozytopenie, Neutropenie und Anämie assoziiert (*National Cancer Institute Common Toxicity Criteria* Grad 3 und 4). Vermehrt treten diese bei CML-Patienten mit Imatinib-Resistenz oder -Unverträglichkeit und insbesondere bei Patienten in der akzelerierten Phase der CML auf. Ein komplettes Blutbild ist in den ersten 2 Monaten alle zwei Wochen durchzuführen, danach monatlich oder wie klinisch indiziert. Die Myelosuppression war in der Regel reversibel und wurde meist durch vorübergehendes Absetzen von Nilotinib oder eine Dosisreduktion beherrscht (siehe Abschnitt 4.2).

QT-Verlängerung

Für Nilotinib wurde gezeigt, dass es bei erwachsenen Patienten, Kindern und Jugendlichen die kardiale ventrikuläre Repolarisation, gemessen als QT-Intervall auf der EKG-Oberfläche, in konzentrationsabhängiger Weise verlängert.

In der Phase-III-Studie mit Patienten mit neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase, in der die Patienten zweimal täglich 300 mg Nilotinib erhielten, betrug die Veränderung des durchschnittlichen zeitgemittelten QTcF-Intervalls im Steady-State 6 msec gegenüber Studienbeginn. Bei keinem Patienten wurde eine QTcF-Zeit von > 480 msec gemessen. Es

wurden keine Torsade-de-Pointes-Episoden beobachtet.

In der Phase-II-Studie zu CML in der chronischen und akzelerierten Phase bei Patienten mit Imatinib-Resistenz und -Unverträglichkeit, die zweimal täglich 400 mg Nilotinib erhielten, betrug die Veränderung des durchschnittlichen zeitgemittelten QTcF-Intervalls im Gleichgewichtszustand 5 bzw. 8 msec gegenüber Studienbeginn. Bei < 1 % dieser Patienten wurde eine QTcF-Zeit von > 500 msec gemessen. In klinischen Studien wurden keine Torsade-de-Pointes-Episoden beobachtet.

In einer Studie mit gesunden Probanden unter vergleichbarer Wirkstoffexposition wie in der Therapie verlängerte sich die zeitgemittelte durchschnittliche plazebobereinigte QTcF-Zeit gegenüber Studienbeginn um 7 msec (KI ± 4 msec). Bei keinem Probanden lag die QTcF-Zeit über 450 msec. Außerdem traten während der Laufzeit der Studie keine klinisch relevanten Arrhythmien auf, insbesondere keine Fälle von (vorübergehenden oder anhaltenden) Torsade-de-Pointes-Tachykardien.

Eine signifikante Verlängerung des QT-Intervalls kann auftreten, wenn Nilotinib unangemessen zusammen mit starken CYP3A4-Hemmern und/oder Arzneimitteln gegeben wird, für die bekannt ist, dass sie ein Potenzial zur Verlängerung des QT-Intervalls aufweisen, und/oder wenn Nilotinib zusammen mit Nahrungsmitteln gegeben wird (siehe Abschnitt 4.5). Das Vorliegen einer Hypokaliämie und Hypomagnesiämie kann diesen Effekt zusätzlich verstärken. Die Verlängerung des QT-Intervalls kann Patienten dem Risiko für einen tödlichen Ausgang aussetzen.

Nilotinib ist nur unter besonderer Vorsicht anzuwenden bei Patienten, bei denen eine Verlängerung des QTc-Intervalls bereits vorliegt oder die ein signifikantes Risiko für die Verlängerung eines QTc-Intervalls haben, wie z. B.:

- Patienten mit einer kongenitalen QT-Verlängerung.
- Patienten mit einer unkontrollierten signifikanten Herzerkrankung, einschließlich kürzlich aufgetretenem Herzinfarkt, dekompensierter Herzinsuffizienz, instabiler Angina oder klinisch signifikanter Bradykardie.
- Patienten, die Antiarrhythmika oder andere Arzneistoffe einnehmen, die zu einer QT-Verlängerung führen.

Im Hinblick auf die Auswirkungen auf das QTc-Intervall ist eine engmaschige Überwachung angeraten, und vor einem Behandlungsbeginn mit Nilotinib wird ein Basis-EKG wie klinisch angezeigt empfohlen. Vor der Einnahme von Nilotinib muss eine Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie korrigiert und während der Behandlung periodisch überwacht werden.

Plötzlicher Herztod

Bei CML-Patienten mit Imatinib-Resistenz oder -Unverträglichkeit in der chronischen oder akzelerierten Phase und Herzerkrankungen in der Vorgeschichte oder signifikanten kardialen Risikofaktoren wurde gelegentlich (0,1 bis 1 %) über plötzlich auftretende Todesfälle berichtet. Begleiterkrankungen zusätzlich zur bestehenden Tumorerkrankung sowie Begleitmedikationen waren bei diesen Patienten häufig vorhanden. Ventrikuläre Repolarisationsstörungen könnten dazu beigetragen haben. In der Phase-III-Studie mit Patienten mit neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase wurden keine Fälle von plötzlichem Herztod berichtet.

Flüssigkeitsretention und Ödeme

In einer Phase-III-Studie mit Patienten mit neu diagnostizierter CML wurden gelegentlich (0,1 bis 1 %) schwere Formen von arzneimittelbedingter Flüssigkeitsretention, wie Pleuraergüsse, Lungenödeme und Perikardergüsse, beobachtet. Ähnliche Ereignisse wurden bei Meldungen nach der Markteinführung beobachtet. Eine unerwartete, schnelle Gewichtszunahme sollte sorgfältig untersucht werden. Treten während der Behandlung mit Nilotinib Anzeichen einer schweren Flüssigkeitsretention auf, sollte die Ursache abgeklärt und der Patient entsprechend behandelt werden (Anleitungen zum Umgang mit nicht-hämatologischen Toxizitäten sind in Abschnitt 4.2 zu finden).

Kardiovaskuläre Ereignisse

Kardiovaskuläre Ereignisse wurden im Rahmen einer Phase-III-Studie mit Patienten mit neu diagnostizierter CML berichtet und bei Meldungen nach der Markteinführung beobachtet. In dieser klinischen Studie mit einer mittleren Therapiedauer von 60,5 Monaten traten kardiovaskuläre Ereignisse Grad 3-4 auf, einschließlich der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (1,4 % bzw. 1,1 % bei Behandlung mit 300 mg bzw. 400 mg Nilotinib zweimal täglich), der ischämischen Herzkrankheit (2,2 % bzw. 6,1 % bei Behandlung mit 300 mg bzw. 400 mg Nilotinib zweimal täglich) und ischämischer zerebrovaskulärer Ereignisse (1,1 % bzw. 2,2 % bei Behandlung mit 300 mg bzw. 400 mg Nilotinib zweimal täglich). Patienten sind darauf hinzuweisen, umgehend einen Arzt aufzusuchen, falls akute Anzeichen oder Symptome eines kardiovaskulären Ereignisses auftreten. Der kardiovaskuläre Zustand des Patienten sollte untersucht und die kardiovaskulären Risikofaktoren sollten während der Therapie mit Nilotinib gemäß den Leitlinien überwacht und aktiv behandelt werden. Eine angemessene Therapie zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren sollte verordnet werden (Anleitungen zum Umgang mit nicht-hämatologischen Toxizitäten sind in Abschnitt 4.2 zu finden).

Hepatitis-B-Reaktivierung

Bei Patienten, die chronische Träger dieses Virus sind, ist eine Hepatitis-B-Reaktivierung aufgetreten, nachdem sie BCR-ABL-Tyrosinkinase-Inhibitoren erhalten hatten. Einige Fälle führten zu akutem Leberversagen oder zu fulminanter Hepatitis, die eine Lebertransplantation notwendig machten oder zum Tod führten.

Patienten sollten vor Beginn der Behandlung mit Nilotinib auf eine HBV-Infektion hin untersucht werden. Vor Einleitung der Behandlung bei Patienten mit positiver Hepatitis-B-Serologie (einschließlich jener mit aktiver Erkrankung) sollten Experten für Lebererkrankungen und für die Behandlung von Hepatitis B zurate gezogen werden; dies sollte auch bei Patienten erfolgen, die während der Behandlung positiv auf eine HBV-Infektion getestet werden. HBV-Träger, die mit Nilotinib behandelt werden, sollten während der Behandlung und über einige Monate nach Ende der Therapie engmaschig bezüglich der Anzeichen und Symptome einer aktiven HBV-Infektion überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Besondere Überwachung von erwachsenen Ph+-CML-Patienten in der chronischen Phase, die eine anhaltende tiefe molekulare Remission erreicht haben

Eignung für ein Absetzen der Behandlung

Bei geeigneten Patienten, bei denen eine Expression der typischen BCR-ABL-Transkripte e13a2/b2a2 oder e14a2/b3a2 bestätigt wird, kann ein Absetzen der Behandlung erwogen werden. Die Patienten müssen typische BCR-ABL-Transkripte aufweisen, damit nach Absetzen der Behandlung mit Nilotinib die BCR-ABL-Werte quantifiziert, die Tiefe der molekularen Remission beurteilt und ein möglicher Verlust der molekularen Remission festgestellt werden kann.

Überwachung von Patienten, welche die Therapie abgesetzt haben

Bei Patienten, die für ein Absetzen der Behandlung infrage kommen, müssen die BCR-ABL-Transkriptmengen mittels eines quantitativen diagnostischen Tests regelmäßig überwacht werden. Dieser Test muss für die Bestimmung molekularer Remissionswerte mit einer Sensitivität von mindestens MR4,5 (BCR-ABL/ABL ≤ 0,0032 % IS) validiert sein. Die BCR-ABL-Transkriptmengen müssen vor und während des Absetzens der Behandlung beurteilt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Der Verlust einer guten molekularen Remission (MMR = BCR-ABL/ABL ≤ 0,1 % IS) bei CML-Patienten, die Nilotinib als Erst- oder Zweitlinientherapie erhalten haben, oder der bestätigte Verlust einer MR4 (zwei aufeinanderfolgende Messungen im mindestens 4-wöchigen Abstand zeigen den Verlust der MR4 (MR4 = BCR-ABL/ABL ≤ 0,01 % IS)) bei CML-Patienten,

die Nilotinib als Zweitlinientherapie erhalten haben, führen zur Wiederaufnahme der Behandlung innerhalb von 4 Wochen nach Kenntnis des Remissionsverlusts. Ein molekulares Rezidiv kann während der therapiefreien Phase auftreten. Langzeitdaten hierzu sind noch nicht verfügbar. Um einen möglichen Remissionsverlust zu entdecken, ist es daher sehr wichtig, eine regelmäßige Überwachung der BCR-ABL-Transkriptmengen und des großen Blutbildes einschließlich Differentialblutbild durchzuführen (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten, die 3 Monate nach Wiederaufnahme der Behandlung keine MMR erreicht haben, sollte ein Test auf Mutationen in der BCR-ABL-Kinasedomäne durchgeführt werden.

Laboruntersuchungen und Überwachung

Blutlipide

In einer Phase-III-Studie mit Patienten mit neu diagnostizierter CML zeigten 1,1 % der Patienten, die mit 400 mg Nilotinib zweimal täglich behandelt wurden, eine Grad-3-4-Erhöhung des Gesamtcholesterins. In der Gruppe mit der Dosierung 300 mg zweimal täglich wurden dagegen keine Grad-3-4-Erhöhungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, vor Beginn der Behandlung mit Nilotinib die Blutfettwerte zu bestimmen und sie in den Monaten 3 und 6 nach Beginn der Therapie und mindestens jährlich während der Dauertherapie zu untersuchen (siehe Abschnitt 4.2). Wenn ein HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (ein Lipidsenker) notwendig ist, beachten Sie vor Behandlungsbeginn Abschnitt 4.5, da bestimmte HMG-CoA-Reduktase-Hemmer ebenfalls über CYP3A4 metabolisiert werden.

Blutglukose

In einer Phase-III-Studie mit Patienten mit neu diagnostizierter CML zeigten 6,9 % bzw. 7,2 % der Patienten, die mit 400 mg Nilotinib bzw. 300 mg Nilotinib zweimal täglich behandelt wurden, eine Grad-3-4-Blutglukose-Erhöhung. Es wird empfohlen, vor Beginn der Behandlung mit Nilotinib die Glukosewerte zu untersuchen und sie, wenn klinisch indiziert, während der Behandlung zu überwachen (siehe Abschnitt 4.2). Ist aufgrund der Testergebnisse eine Therapie erforderlich, sollte diese durch die Ärzte entsprechend den lokalen Standards und Behandlungsleitlinien durchgeführt werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Die Gabe von Nilotinib in Kombination mit starken CYP3A4-Hemmern (einschließlich, aber nicht begrenzt auf Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Clarithromycin, Telithromycin, Ritonavir) ist zu vermeiden. Wenn der Patient mit einem dieser Wirkstoffe behandelt werden muss, sollte die Nilotinib-Therapie nach Möglichkeit so lange unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.5). Wenn eine vorübergehende Unterbrechung der Therapie nicht vorgenommen werden kann, ist eine engmaschige Überwachung des Patienten auf Verlängerung des QT-Intervalls indiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.5 und 5.2).

Die gleichzeitige Behandlung mit Nilotinib und Arzneimitteln, die potenzielle CYP3A4-Induktoren sind (z. B. Phenytoin, Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Johanniskraut), kann wahrscheinlich die Nilotinib-Exposition in klinisch relevantem Ausmaß vermindern. Bei Patienten, die Nilotinib nehmen, sind daher für die gleichzeitige Gabe andere Therapeutika mit geringerem Potenzial zur CYP3A4-Induktion zu wählen (siehe Abschnitt 4.5).

Nahrungsmitteleinfluss

Die Bioverfügbarkeit von Nilotinib wird durch Nahrung erhöht. Nilotinib darf daher nicht zusammen mit Nahrungsmitteln eingenommen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5); empfohlen wird die Einnahme 2 Stunden nach einer Mahlzeit. Nach der Einnahme soll der Patient mindestens eine weitere Stunde lang nichts essen. Grapefruitsaft und andere Lebensmittel, die nachweislich CYP3A4-hemmend wirken, sind zu vermeiden.

Für Patienten mit Schluckschwierigkeiten einschließlich Kinder, die keine Hartkapseln schlucken können, sollten andere geeignete Arzneimittel verwendet werden, die Nilotinib enthalten.

Leberfunktionsstörungen

Eine eingeschränkte Leberfunktion hat einen mäßigen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Nilotinib. Die einmalige Gabe von 200 mg Nilotinib führte zu einem Anstieg der AUC um 35 % bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung bzw. um 19 % bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung, verglichen mit einer Kontrollgruppe von Patienten mit normaler Leberfunktion. Der ermittelte C_{max}-Wert von Nilotinib im Steady-State zeigte einen Anstieg um 29 %, 18 % bzw. 22 %. Patienten mit Alaninaminotransferase-(ALAT)- und/oder Aspartataminotransferase-(ASAT)-Werten über dem 2,5-Fachen der Obergrenze des Normbereichs (oder dem 5-Fachen, wenn krankheitsbedingt) und/oder Gesamtbilirubin über dem 1,5-Fachen waren von den klinischen Studien ausgeschlossen. Nilotinib wird vorwiegend in der Leber metabolisiert. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion kann es daher zu einer erhöhten Exposition von Nilotinib kommen, und diese Patienten müssen mit besonderer Vorsicht behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Serumlipase

Es sind Fälle von erhöhten Serumlipasewerten aufgetreten. Bei Patienten mit einer Pankreatitis in der Vorgeschichte wird zu besonderer Vorsicht geraten. Wenn ein Anstieg der Lipasewerte mit abdominalen Symptomen einhergeht, sollte die Nilotinib-Therapie ausgesetzt und geeignete diagnostische Maßnahmen zum Ausschluss einer Pankreatitis erwogen werden.

Totale Gastrektomie

Die Bioverfügbarkeit von Nilotinib kann bei Patienten nach totaler Gastrektomie verringert sein (siehe Abschnitt 5.2). Diese Patienten sollten häufiger kontrolliert werden.

Tumor-Lyse-Syndrom

Wegen des möglichen Auftretens eines Tumor-Lyse-Syndroms (TLS) wird vor dem Therapiebeginn mit Nilotinib die Korrektur einer klinisch relevanten Dehydratation und die Behandlung hoher Harnsäurespiegel empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Lactose (als Monohydrat) (für 50 mg, 150 mg und 200 mg)

Nilotinib Accord-Hartkapseln enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Kalium (für 50 mg, 150 mg und 200 mg)

Dieses Arzneimittel enthält Kalium, jedoch weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro Kapsel, d.h. es ist nahezu „kaliumfrei".

Natrium (für 200 mg)

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Kapsel, d.h. es ist nahezu „natriumfrei".

Allurarot AC (für 200 mg)

Dieses Arzneimittel enthält Allurarot AC, das allergische Reaktionen hervorrufen kann.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen ist von einem erhöhten Hepatotoxizitätsrisiko auszugehen, da bei Kindern leichte bis mäßige vorübergehende Erhöhungen der Aminotransferasen und des Gesamtbilirubins häufiger als bei Erwachsenen auftraten (siehe Abschnitt 4.8). Die Leberfunktion (Bilirubin- und Lebertransaminasenwerte) sollte monatlich oder wenn klinisch angezeigt überwacht werden. Erhöhte Bilirubin- oder Lebertransaminasenwerte sollten durch vorübergehendes Absetzen von Nilotinib, durch Dosisreduktion und/oder durch dauerhaftes Absetzen von Nilotinib behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2). In einer Studie bei pädiatrischen CML-Patienten wurde eine Wachstumsverzögerung bei Patienten, die mit Nilotinib behandelt wurden, dokumentiert

(siehe Abschnitt 4.8). Während der Therapie mit Nilotinib wird bei pädiatrischen Patienten eine enge Überwachung des Wachstums empfohlen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wenn es klinisch angezeigt ist, kann Nilotinib in Kombination mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren wie Erythropoetin oder Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF) gegeben werden. Wenn es klinisch angezeigt ist, kann es in Kombination mit Hydroxyharnstoff oder Anagrelid gegeben werden.

Nilotinib wird vorwiegend in der Leber metabolisiert, wobei CYP3A4 erwartungsgemäß die Hauptkomponente für den oxidativen Stoffwechsel ist. Nilotinib ist auch ein Substrat für die Multidrug-Effluxpumpe P-Glykoprotein (P-gp). Deshalb kann die Resorption und nachfolgende Elimination von systemisch resorbiertem Nilotinib durch Stoffe beeinflusst werden, die auf CYP3A4 und/oder P-gp wirken.

Substanzen, die die Serumkonzentration von Nilotinib erhöhen können

Die gleichzeitige Gabe von Nilotinib und Imatinib (einem Substrat und Moderator von P-gp und CYP3A4) bewirkte eine schwache Hemmung von CYP3A4 und/oder P-gp. Die AUC von Imatinib wurde um 18 % bis 39 % und die AUC von Nilotinib um 18 % bis 40 % erhöht. Es ist unwahrscheinlich, dass diese Änderungen von klinischer Relevanz sind.

Die Exposition von Nilotinib in gesunden Probanden stieg auf das 3-Fache, wenn es in Kombination mit dem starken CYP3A4-Inhibitor Ketoconazol gegeben wurde. Die gleichzeitige Gabe von starken CYP3A4-Hemmern wie Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Ritonavir, Clarithromycin oder Telithromycin ist daher zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4). Ein Anstieg der Exposition von Nilotinib kann auch für mäßige CYP3A4-Hemmer erwartet werden. Für die gleichzeitige Gabe sind deshalb andere Arzneimittel zu erwägen, die CYP3A4 nicht oder nur geringfügig hemmen.

Substanzen, die die Serumkonzentration von Nilotinib senken können

Rifampicin, ein starker CYP3A4-Induktor, senkt die C_{max} von Nilotinib um 64 % und vermindert die AUC von Nilotinib um 80 %. Rifampicin und Nilotinib sollten nicht gleichzeitig angewendet werden.

Die gleichzeitige Gabe von anderen Arzneimitteln, die CYP3A4 induzieren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Johanniskraut), wird wahrscheinlich ebenfalls die Nilotinib-Exposition in klinisch relevantem Ausmaß vermindern. Bei Patienten, bei denen CYP3A4-Induktoren indiziert sind, sind daher andere Therapeutika mit geringerem Potenzial zur Enzyminduktion auszuwählen.

Die Löslichkeit von Nilotinib hängt vom pH-Wert ab, d. h., es besteht eine geringere Löslichkeit bei höheren pH-Werten. Gesunde Probanden, die einmal täglich 40 mg Esomeprazol über 5 Tage einnahmen, zeigten zwar einen deutlich erhöhten Magen-pH-Wert, jedoch nur eine geringfügig verminderte Resorption von Nilotinib (27 % Verminderung der C_{max} und 34 % Verminderung der $AUC_{0-\infty}$). Bei Bedarf kann Nilotinib gleichzeitig mit Esomeprazol oder anderen Protonenpumpenhemmern angewendet werden.

In einer Studie mit gesunden Probanden, die eine Einzeldosis von 400 mg Nilotinib 10 Stunden nach und 2 Stunden vor Famotidin erhalten hatten, wurde keine signifikante Änderung der Pharmakokinetik von Nilotinib beobachtet. Folglich könnten, wenn eine gleichzeitige Anwendung von H2-Blockern notwendig ist, diese ungefähr 10 Stunden vor und ungefähr 2 Stunden nach der Nilotinib-Dosis eingenommen werden.

In der gleichen Studie führte auch die Einnahme eines Antazidums (Aluminiumhydroxid/Magnesiumhydroxid/Simeticon) 2 Stunden vor oder nach einer Einmaldosis von 400 mg Nilotinib nicht zu einer Änderung der Pharmakokinetik von Nilotinib. Folglich könnte, falls notwendig, ein Antazidum ungefähr 2 Stunden vor oder ungefähr 2 Stunden nach der Nilotinib-Dosis eingenommen werden.

Substanzen, deren systemische Konzentration durch Nilotinib beeinflusst werden kann

In vitro tritt Nilotinib als relativ starker Inhibitor von CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 und UGT1A1 auf, wobei für CYP2C9 der Ki-Wert (Ki = 0,13 microMol) am niedrigsten ist.

In einer Arzneimittel-Interaktionsstudie an gesunden Probanden, bei der einmalig 25 mg Warfarin, das in hohem Maße über CYP2C9 abgebaut wird, und 800 mg Nilotinib verabreicht wurden, zeigten sich keine Änderungen der pharmakokinetischen Parameter von Warfarin oder der Pharmakodynamik von Warfarin, die als Prothrombinzeit (PT) und International Normalised Ratio (INR) gemessen wurden. Es existieren keine Daten im Steady-State. Diese klinische Prüfung lässt darauf schließen, dass klinisch bedeutsame Arzneimittelinteraktionen zwischen Nilotinib und Warfarin bis zu einer Dosis von 25 mg Warfarin wenig wahrscheinlich sind. Aufgrund der fehlenden Daten im Steady-State wird empfohlen, die pharmakodynamischen Marker von Warfarin (INR oder PT) nach Therapiebeginn mit Nilotinib (mindestens während der ersten 2 Wochen) zu kontrollieren.

Bei CML-Patienten erhöhte Nilotinib, das 12 Tage lang in einer Dosierung von 400 mg zweimal täglich verabreicht wurde, die systemische Exposition (AUC und C_{max}) von oral eingenommenem Midazolam (einem Substrat von CYP3A4) um das 2,6-Fache bzw. 2,0-Fache. Nilotinib ist ein moderater CYP3A4-Hemmer. Daher kann sich die systemische Exposition von anderen Arzneimitteln, die hauptsächlich durch CYP3A4 metabolisiert werden (z. B. bestimmte HMG-CoA-Reduktase-Hemmer), erhöhen, wenn sie zusammen mit Nilotinib verabreicht werden. Eine entsprechende Überwachung und Dosisanpassung kann für Arzneimittel notwendig sein, die CYP3A4-Substrate sind und eine geringe therapeutische Breite haben (einschließlich, aber nicht begrenzt auf Alfentanil, Ciclosporin, Dihydroergotamin, Ergotamin, Fentanyl, Sirolimus und Tacrolimus), wenn sie zusammen mit Nilotinib verabreicht werden.

Die Verabreichung von Nilotinib in Kombination mit denjenigen Statinen, die vorwiegend über CYP3A4 eliminiert werden, kann das Risiko für eine Statin-induzierte Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse, erhöhen.

Antiarrhythmika und andere Substanzen, die das QT-Intervall verlängern können

Bei Patienten, bei denen eine Verlängerung des QT-Intervalls bereits vorliegt oder auftreten könnte, ist Nilotinib nur unter besonderer Vorsicht anzuwenden. Dies gilt unter anderem für Patienten, die Antiarrhythmika wie Amiodaron, Disopyramid, Procainamid, Chinidin oder Sotalol oder sonstige Arzneimittel einnehmen, die die QT-Zeit verlängern können, z. B. Chloroquin, Halofantrin, Clarithromycin, Haloperidol, Methadon und Moxifloxacin (siehe Abschnitt 4.4).

Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln

Die Resorption und die Bioverfügbarkeit von Nilotinib werden gesteigert, wenn es in Verbindung mit Nahrung aufgenommen wird. Dadurch wird eine höhere Serumkonzentration erreicht (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2). Grapefruitsaft und andere Lebensmittel, die nachweislich CYP3A4-hemmend wirken, sind zu vermeiden.

Kinder und Jugendliche

Studien zu Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und bis zu 2 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Nilotinib eine sehr zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Nilotinib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt

(siehe Abschnitt 5.3). Nilotinib sollte nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Nilotinib. Wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird, muss die Patientin über das potenzielle Risiko für den Fetus aufgeklärt werden.

Beabsichtigt eine Frau, die mit Nilotinib behandelt wird, schwanger zu werden, kann ein Absetzen der Behandlung erwogen werden, basierend auf den Kriterien der Eignung für ein Absetzen der Behandlung, die in den Abschnitten 4.2 und 4.4 beschrieben sind. Es liegen nur begrenzte Daten zu Schwangerschaft bei Patientinnen während des Versuchs, eine therapiefreie Remission (TFR) zu erreichen, vor. Wird während der TFR eine Schwangerschaft geplant, so muss die Patientin über die mögliche Notwendigkeit einer Wiederaufnahme der Behandlung mit Nilotinib während der Schwangerschaft informiert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Nilotinib in die Muttermilch übergeht. Die zur Verfügung stehenden toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Nilotinib in die Milch übergeht (siehe Abschnitt 5.3). Da ein Risiko für das Neugeborene/gestillte Kind nicht ausgeschlossen werden kann, sollten Frauen während der Behandlung mit Nilotinib und 2 Wochen nach der letzten Dosis nicht stillen.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien zeigten keine Beeinträchtigung der Fertilität von männlichen und weiblichen Ratten (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nilotinib Accord hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es wird dennoch empfohlen, dass Patienten, bei denen Schwindel, Müdigkeit, Sehstörungen oder andere Nebenwirkungen mit möglichen Auswirkungen auf die Sicherheit im Straßenverkehr und beim sicheren Bedienen von Maschinen auftreten, diese Tätigkeiten unterlassen sollten, solange die Nebenwirkungen anhalten (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Sicherheitsprofil basiert auf gepoolten Daten von 3.422 Patienten, die in 13 klinischen Studien in den zugelassenen Indikationen mit Nilotinib behandelt wurden: erwachsene Patienten, Kinder und Jugendliche mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom positiver chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase (5 klinische Studien mit 2.414 Patienten), erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom positiver CML in der chronischen und akzelerierten Phase mit Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber einer Vorbehandlung einschließlich Imatinib (6 klinische Studien mit 939 Patienten) und Kinder und Jugendliche mit Philadelphia-Chromosom positiver CML in der chronischen Phase mit Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber einer Vorbehandlung einschließlich Imatinib (2 klinische Studien mit 69 Patienten). Diese gepoolten Daten entsprechen der Exposition von 9.039,34 Patientenjahren. Das Sicherheitsprofil von Nilotinib ist über die verschiedenen Indikationen hinweg konsistent.

Die häufigsten Nebenwirkungen (Inzidenz ≥ 15%) aus den gepoolten Sicherheitsdaten waren:

Exanthem (26,4 %), Infektion der oberen Atemwege (einschließlich Pharyngitis, Nasopharyngitis, Rhinitis) (24,8 %), Kopfschmerzen (21,9 %), Hyperbilirubinämie (einschließlich erhöhter Bilirubinwerte im Blut) (18,6 %), Arthralgie (15,8 %), Fatigue (15,4 %), Übelkeit (16,8 %), Pruritus (16,7 %) und Thrombozytopenie (16,4 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Meldungen nach der Markteinführung (Tabelle 3) sind nach MedDRA-Systemorganklassen und Häufigkeitskategorien geordnet aufgelistet. Die Häufigkeitskategorien sind anhand der folgenden Konvention definiert: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 3.

Tabelle 3: Nebenwirkungen

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig:	Infektion der oberen Atemwege (einschließlich Pharyngitis, Nasopharyngitis, Rhinitis)
Häufig:	Follikulitis, Bronchitis, Candidose (einschließlich Candidose im Mund), Pneumonie, Gastroenteritis, Harnwegsinfektion
Gelegentlich:	Herpes-Virus-Infektion, Analabszess, Candidose (Candida-Infektion), Furunkel, Sepsis, subkutaner Abszess, Fußpilz
Selten:	Hepatitis-B-Reaktivierung
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	
Gelegentlich:	Hautpapillome
Selten:	Mundpapillome, Paraproteinämie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig:	Anämie, Thrombozytopenie
Häufig:	Leukopenie, Leukozytose, Neutropenie, Thrombozythämie
Gelegentlich:	Eosinophilie, febrile Neutropenie, Lymphopenie, Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich:	Überempfindlichkeit
Endokrine Erkrankungen	
Sehr häufig:	Wachstumsverzögerung
Häufig:	Hypothyreose
Gelegentlich:	Hyperthyreose
Selten:	Sekundärer Hyperparathyreoidismus, Thyreoiditis

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig:	Elektrolytstörungen (einschließlich Hypomagnesiämie, Hyperkaliämie, Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypokalzämie, Hyperkalzämie, Hyperphosphatämie), Diabetes mellitus, Hyperglykämie, Hypercholesterinämie, Hyperlipidämie, Hypertriglyzeridämie, verminderter Appetit, Gicht, Hyperurikämie, Hypophosphatämie (einschließlich erniedrigter Phosphorwerte im Blut)
Gelegentlich:	Dehydratation, gesteigerter Appetit, Dyslipidämie, Hypoglykämie
Selten:	Appetitstörungen, Tumor-Lyse-Syndrom
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig:	Depression, Insomnie, Angst
Gelegentlich:	Amnesie, Verwirrtheitszustand, Orientierungsstörungen
Selten:	Dysphorie
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen
Häufig:	Schwindelgefühl, Hypoästhesie, Parästhesien, Migräne
Gelegentlich:	Zerebrovaskuläre Störung, intrakranielle/zerebrale Blutungen, ischämischer Schlaganfall, transitorisch ischämische Attacke, zerebraler Infarkt, Bewusstseinsverlust (einschließlich Synkopen), Tremor, Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit, Hyperästhesie, Dysästhesie, Lethargie, periphere Neuropathie, Restless-Legs-Syndrom, Gesichtslähmung
Selten:	Stenose der Arteria basilaris, Hirnödem, Optikusneuritis
Augenerkrankungen	
Häufig:	Konjunktivitis, trockene Augen (einschließlich Xerophthalmie), Augenreizung, Hyperämie (skleral, konjunktival, okular), verschwommenes Sehen
Gelegentlich:	Sehstörung, Bindehautblutungen, verminderte Sehschärfe, Lidödem, Blepharitis, Photopsie, allergische Konjunktivitis, Doppeltsehen, Augenblutungen, Augenschmerzen, Augenjucken, Augenschwellung, Erkrankungen der Augenoberfläche, periorbitales Ödem, Photophobie
Selten:	Chorioretinopathie, Papillenödem
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Häufig:	Vertigo, Ohrenschmerzen, Tinnitus
Gelegentlich:	Verminderte Hörvermögen (Hypoakusis)
Herzerkrankungen	
Häufig:	Angina pectoris, Arrhythmien (einschließlich atrioventrikulärer Block, Herzflattern, ventrikuläre Extrasystolen, Tachykardie, Vorhofflimmern, Bradykardie), Palpitationen, QT-Zeit im Elektrokardiogramm verlängert, koronare Herzkrankheit
Gelegentlich:	Myokardinfarkt, Herzgeräusche, Perikarderguss, Herzinsuffizienz, diastolische Dysfunktion, Linksschenkelblock, Perikarditis
Selten:	Zyanose, verminderte Ejektionsfraktion
Nicht bekannt:	Ventrikuläre Dysfunktion
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Hypertonie, Hitzegefühl/Hautrötung, periphere arterielle Verschlusskrankheit
Gelegentlich:	Hypertone Krise, Claudicatio intermittens, periphere arterielle Stenose, Hämatom, Arteriosklerose, Hypotonie, Thrombose
Selten:	Hämorrhagischer Schock
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig:	Husten
Häufig:	Dyspnoe, Belastungsdyspnoe, Epistaxis, oropharyngealer Schmerz
Gelegentlich:	Lungenödem, Pleuraerguss, interstitielle Lungenkrankheit, Pleuraschmerzen, Pleuritis, Halsreizung, Dysphonie, pulmonale Hypertonie, Keuchen
Selten:	Pharyngolaryngeale Schmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Übelkeit, Schmerzen im Oberbauch, Obstipation, Diarrhö, Erbrechen
Häufig:	Pankreatitis, Magenbeschwerden, aufgeblähter Bauch, Flatulenz, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Gastritis, gastroösophagealer Reflux, Hämorrhoiden, Stomatitis
Gelegentlich:	Gastrointestinale Blutungen, Meläna, Ulzeration im Mund, Ösophagusschmerzen, Mundtrockenheit, Zahnsensibilität (Hyperästhesie der Zähne), Dysgeusie, Enterokolitis, Magengeschwür, Gingivitis, Hiatushernie, Rektalblutungen
Selten:	Perforation eines Magen-Darm-Ulkus, Hämatemesis, Ösophagusulkus, ulzerierende Ösophagitis, retroperitoneale Blutungen, Subileus

Leber- und Gallenerkrankungen	
Sehr häufig:	Hyperbilirubinämie (einschließlich erhöhter Bilirubinwerte im Blut)
Häufig:	Leberfunktionsstörung
Gelegentlich:	Hepatotoxizität, toxische Hepatitis, Ikterus, Cholestase, Hepatomegalie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Sehr häufig:	Exanthem, Pruritus, Alopezie
Häufig:	Nächtliche Schweißausbrüche, Ekzem, Urtikaria, Hyperhidrose, Kontusion, Akne, Dermatitis (einschließlich allergische, exfoliative und akneähnliche), Hauttrockenheit, Erythem
Gelegentlich:	Exfoliatives Exanthem, Arzneimittelexanthem, Hautschmerzen, Ekchymose, Gesichtsschwellung, Blasenbildung, dermale Zysten, Erythema nodosum, Hyperkeratose, Petechien, Photosensitivität, Psoriasis, Hautverfärbungen, schuppende Haut, Hyperpigmentierung, Hypertrophie der Haut, Hautulkus
Selten:	Erythema multiforme, palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom, Talgdrüsenhyperplasie, Hautatrophie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig:	Myalgie, Arthralgie, Rückenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten
Häufig:	Muskuloskelettale Schmerzen im Brustraum, muskuloskelettale Schmerzen, Nackenschmerzen, Muskelschwäche, Muskelspasmen, Knochenschmerzen
Gelegentlich:	Muskuloskelettale Steifheit, Gelenkschwellungen, Arthritis, Flankenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig:	Pollakisurie, Dysurie
Gelegentlich:	Verstärkter Harndrang, Nykturie, Chromaturie, Hämaturie, Niereninsuffizienz, Harninkontinenz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig:	Erektionsstörungen, Menorrhagie
Gelegentlich:	Brustschmerzen, Gynäkomastie, Anschwellen der Brustwarzen
Selten:	Brustverhärtung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Fatigue, Fieber
Häufig:	Schmerzen im Brustraum (einschließlich nicht-kardialer Brustschmerz), Schmerzen, Beschwerden im Brustbereich, Unwohlsein, Asthenie und peripheres Ödem, Schüttelfrost, Influenza-ähnliches Krankheitsbild
Gelegentlich:	Gesichtsödem, Stauungsödem, Gefühl der Körpertemperaturänderung (einschließlich Hitze- und Kältegefühl), lokalisierte Ödeme
Selten:	Plötzlicher Herztod
Untersuchungen	
Sehr häufig:	Alaninaminotransferase erhöht, Lipase erhöht
Häufig:	Hämoglobin erniedrigt, Blutamylase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Gammaglutamyltransferase erhöht, Blutkreatininkinase erhöht, Gewichtsabnahme, Gewichtszunahme, Kreatinin erhöht, Gesamtcholesterin erhöht
Gelegentlich:	Blutlaktatdehydrogenase erhöht, Blutharnstoff erhöht, freies Bilirubin im Blut erhöht, Parathyroidhormon im Blut erhöht, Triglyzeride im Blut erhöht, Globuline erniedrigt, Lipoprotein-Cholesterin (einschließlich Low Density und High Density) erhöht, Troponin erhöht
Selten:	Blutzucker erniedrigt, Blut-Insulin erniedrigt, Blut-Insulin erhöht, Insulin-C-Peptid erniedrigt

Hinweis: In pädiatrischen Studien wurden nicht alle Nebenwirkungen beobachtet.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Plötzlicher Herztod

In klinischen Studien und/oder "compassionate use"-Programmen mit Nilotinib wurde bei Patienten mit CML in der chronischen oder akzelerierten Phase mit Imatinib-Resistenz oder -Unverträglichkeit und Herzerkrankungen in der Vorgeschichte oder signifikanten kardialen Risikofaktoren gelegentlich (0,1 bis 1 %) über plötzlich aufgetretene Todesfälle berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Hepatitis-B-Reaktivierung

In Zusammenhang mit BCR-ABL-Tyrosinkinase-Inhibitoren wurden Hepatitis-B-Reaktivierungen beobachtet. Einige Fälle führten zu akutem Leberversagen oder zu fulminanter Hepatitis, die eine Lebertransplantation notwendig machten oder zum Tod führten (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Nilotinib bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 2 bis <18 Jahren) mit Philadelphia-Chromosom positiver CML in der chronischen Phase (n=58) wurde in einer Hauptstudie über einen Zeitraum von 60 Monaten untersucht (siehe Abschnitt 5.1). Häufigkeit, Art und Schweregrad der bei Kindern und Jugendlichen beobachteten Nebenwirkungen stimmten im Allgemeinen mit den bei Erwachsenen beobachteten Nebenwirkungen überein, abgesehen von Hyperbilirubinämie/erhöhten Bilirubinwerten im Blut (Grad 3/4: 10,3 %) und Erhöhung der Transaminasen (AST Grad 3/4: 1,7 %, ALT Grad 3/4: 12,1 %), die mit einer höheren Häufigkeit als bei erwachsenen Patienten berichtet wurden. Bilirubin- und Lebertransaminasewerte sollten während der Behandlung überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Wachstumsverzögerung bei pädiatrischen Patienten

In einer Studie, die bei pädiatrischen CML-Patienten durchgeführt wurde, mit einer medianen Exposition von 51,9 Monaten bei neu diagnostizierten Patienten und 59,9 Monaten bei Patienten mit Ph+-CML-CP mit Imatinib/Dasatinib-Resistenz oder Imatinib-Unverträglichkeit, wurde bei 8 Patienten eine Wachstumsverzögerung (Kreuzen von mindestens zwei Hauptperzentilen ab Baseline) beobachtet: 5 Patienten (8,6 %) kreuzten zwei Hauptperzentilen ab Baseline und 3 Patienten (5,2 %) kreuzten drei Hauptperzentilen ab Baseline. Ereignisse im Zusammenhang mit einer Wachstumsverzögerung wurden bei 3 Patienten (5,2 %) berichtet. Während der Therapie mit Nilotinib wird bei pädiatrischen Patienten eine enge Überwachung des Wachstums empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden vereinzelte Berichte über vorsätzliche Überdosierung mit Nilotinib gemeldet, bei denen eine unbekannte Anzahl von Nilotinib-Hartkapseln zusammen mit Alkohol und anderen Arzneimitteln eingenommen wurde. Dabei traten Neutropenie, Erbrechen und Benommenheit auf. Es wurde weder über EKG-Veränderungen, noch über Lebertoxizität berichtet und die Patienten wurden wiederhergestellt.

Im Falle einer Überdosierung ist der Patient zu beobachten und angemessen supportiv zu versorgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, BCR-ABL-Tyrosinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01EA03.

Wirkmechanismus

Nilotinib ist ein potenter Inhibitor der ABL-Tyrosinkinase-Aktivität des Onkoproteins BCR-ABL, sowohl in der Zelllinie als auch in primären Philadelphia-Chromosom positiven Leukämiezellen. Der Wirkstoff bindet mit hoher Affinität an die ATP-Bindungsstelle, sodass es den BCR-ABL-Wildtyp wirksam inhibiert und diese Aktivität auch gegen 32/33-Imatinib-resistente Mutanten von BCR-ABL beibehält. Infolge dieser biochemischen Aktivität hemmt Nilotinib selektiv die Proliferation und induziert die Apoptose in Zelllinien und in primären Philadelphia-Chromosom positiven Leukämiezellen von CML-Patienten. Im CML-Mausmodell reduziert Nilotinib als oral angewendetes Monotherapeutikum die Tumorlast und verlängert das Überleben.

Pharmakodynamische Wirkungen

Auf die Mehrheit der anderen Proteinkinasen einschließlich Src übt Nilotinib wenig bis keine Wirkung aus. Lediglich auf die PDGF-, KIT- und Ephrin-Rezeptorkinasen wirkt es ebenfalls inhibierend, und zwar in Konzentrationen, die nach oraler Gabe der humantherapeutisch empfohlenen Dosierungen bei CML erreicht werden können (siehe Tabelle 4).

Siehe Tabelle 4.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Klinische Studien an neu diagnostizierten Patienten mit CML in der chronischen Phase

In einer offenen, multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie an 846 erwachsenen Patienten mit zytogenetisch bestätigter neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom positiver CML in der chronischen Phase wurde die Wirksamkeit von Nilotinib versus Imatinib untersucht. Die Diagnose lag höchstens sechs Monate zurück und die Patienten hatten zuvor außer Hydroxyharnstoff und/oder Anagrelid keine Behandlung erhalten. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1 randomisiert und erhielten entweder Nilotinib 300 mg zweimal täglich (n=282), Nilotinib 400 mg zweimal täglich (n=281) oder Imatinib 400 mg einmal täglich (n=283). Die Randomisierung wurde nach dem Sokal-Risiko-Score zum Zeitpunkt der Diagnose stratifiziert.

Die Baseline-Charakteristika der drei Therapiearme waren gut ausgewogen. Das mediane Alter betrug 47 Jahre in beiden Nilotinib-Armen und 46 Jahre im Imatinib-Arm, wobei 12,8 %, 10,0 % bzw. 12,4 % der Patienten in den Therapiearmen Nilotinib 300 mg zweimal täglich, Nilotinib 400 mg zweimal täglich bzw. Imatinib 400 mg einmal täglich 65 Jahre oder älter waren. Der Anteil der männlichen Patienten war geringfügig höher als der Anteil der weiblichen Patienten (56,0 %, 62,3 % bzw. 55,8 % in den Nilotinib-Armen 300 mg zweimal täglich und 400 mg zweimal täglich bzw. im Imatinib-Arm 400 mg einmal täglich). Mehr als 60 % aller Patienten waren Kaukasier und 25 % waren Asiaten.

Die primäre Datenanalyse wurde durchgeführt, sobald alle 846 Patienten 12 Monate behandelt worden waren (oder die Behandlung vorzeitig abgebrochen hatten). Nachfolgende Analysen reflektieren die Daten zu dem Zeitpunkt, an dem die Patienten 24, 36, 48, 60 und 72 Monate Behandlung abgeschlossen haben (oder die Behandlung früher abgebrochen haben). Die mediane Behandlungszeit betrug ungefähr 70 Monate in den Nilotinib-Behandlungsgruppen und 64 Monate in der Imatinib-Gruppe. Die mediane tatsächliche Dosisintensität betrug 593 mg/Tag für Nilotinib 300 mg zweimal täglich, 772 mg/Tag für Nilotinib 400 mg zweimal täglich und 400 mg/Tag für Imatinib 400 mg einmal täglich. Diese Studie ist noch nicht abgeschlossen.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das gute molekulare Ansprechen (Major Molecular Response, MMR) nach 12 Monaten. Die MMR war definiert als ≤ 0,1 % BCR-ABL/ABL% auf der internationalen Skala (IS), gemessen mit RQ-PCR, was einer Log-Reduktion der BCR-ABL Transkripte von ≥ 3 im Vergleich zu den standardisierten Ausgangswerten entspricht. Für Nilotinib 300 mg zweimal täglich war die MMR-Rate nach 12 Monaten statistisch signifikant höher als für Imatinib 400 mg einmal täglich (44,3 % versus 22,3 %, $p < 0,0001$). Für Nilotinib 400 mg zweimal täglich war die MMR-Rate nach 12 Monaten ebenfalls statistisch signifikant höher als für Imatinib 400 mg einmal täglich (42,7 % versus 22,3 %, $p < 0,0001$).

Die MMR-Raten nach 3, 6, 9 und 12 Monaten waren 8,9 %, 33,0 %, 43,3 % und 44,3 % für Nilotinib 300 mg zweimal täglich, 5,0 %, 29,5 %, 38,1 % und 42,7 % für Nilotinib 400 mg zweimal täglich und 0,7 %, 12,0 %, 18,0 % und 22,3 % für Imatinib 400 mg einmal täglich.

Die MMR-Raten nach 12, 24, 36, 48, 60 und 72 Monaten sind in Tabelle 5 dargestellt.

Siehe Tabelle 5 auf der folgenden Seite.

Tabelle 4: Kinasenprofil von Nilotinib (Phosphorylierung IC_{50} nM)

BCR-ABL	PDGFR	KIT
20	69	210

MMR-Raten zu unterschiedlichen Zeitpunkten (einschließlich Patienten, die als Responder zu diesem Zeitpunkt oder davor eine MMR erreicht hatten) sind als kumulative Inzidenz der MMR aufgeführt (siehe Abbildung 1).

Siehe Abbildung 1.

Für alle sokalen Risikogruppen blieben zu allen Zeitpunkten die MMR-Raten in den beiden Nilotinib-Gruppen im Vergleich zur Imatinib-Gruppe konsistent höher.

In einer retrospektiven Analyse erreichten nach einer 3-monatigen Behandlung 91 % (234/258) der Patienten unter Nilotinib 300 mg zweimal täglich BCR-ABL-Werte von ≤ 10 % verglichen mit 67 % (176/264) der Patienten unter Imatinib 400 mg einmal täglich. Patienten mit BCR-ABL-Werten von ≤ 10 % zeigen nach einer 3-monatigen Behandlung ein höheres Gesamtüberleben nach 72 Monaten verglichen mit denen, die nicht diese molekulare Ansprechrate erreichten (94,5 % versus 77,1 % [p=0,0005]).

Basierend auf der Kaplan-Meier-Analyse der Zeit bis zur ersten MMR war die Wahrscheinlichkeit für das Erreichen einer MMR zu verschiedenen Zeitpunkten für Nilotinib 300 mg und 400 mg zweimal täglich höher als für Imatinib 400 mg einmal täglich (HR=2,17 und stratifizierter Log-Rank p < 0,0001 zwischen Nilotinib 300 mg zweimal täglich und Imatinib 400 mg einmal täglich, HR=1,88 und stratifizierter Log-Rank p < 0,0001 zwischen Nilotinib 400 mg zweimal täglich und Imatinib 400 mg einmal täglich).

Der Anteil der Patienten, die ein molekulares Ansprechen von ≤ 0,01 % und ≤ 0,0032 % nach IS zu unterschiedlichen Zeitpunkten hatten, ist in Tabelle 6 dargestellt. Der Anteil der Patienten, die ein molekulares Ansprechen von ≤ 0,01 % und ≤ 0,0032 % nach IS nach unterschiedlichen Zeitpunkten hatten, ist in den Abbildungen 2 und 3 dargestellt. Molekulares Ansprechen von ≤ 0,01 % und ≤ 0,0032 % nach IS entspricht einer ≥ 4-Log-Reduktion bzw. einer ≥ 4,5-Log-Reduktion des BCR-ABL-Transkripts von einem standardisierten Ausgangswert.

Siehe Tabelle 6 auf der folgenden Seite.

Siehe Abbildung 2 und Abbildung 3 auf der folgenden Seite.

Tabelle 5: MMR-Rate

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

1 Cochran-Mantel-Haenszel(CMH)-Test p-Wert für die Ansprechrate (versus Imatinib 400 mg) < 0,0001

2 Nur Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt eine MMR erreicht hatten, sind als Responder für diesen Zeitpunkt eingeschlossen. Insgesamt 199 (35,2 %) aller Patienten (87 im Behandlungsarm mit zweimal täglich 300 mg Nilotinib und 112 im Behandlungsarm mit Imatinib) konnten nach 36 Monaten wegen fehlender/nicht auswertbarer PCR-Messungen (n=17), atypischer Transkripte zum Ausgangswert (n=7) oder Abbruch der Therapie vor dem Zeitpunkt 36 Monate (n=175) nicht evaluiert werden.

3 Nur Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt eine MMR erreicht hatten, sind als Responder für diesen Zeitpunkt eingeschlossen. Insgesamt 305 (36,1 %) aller Patienten (98 im Behandlungsarm mit zweimal täglich 300 mg Nilotinib, 88 im Behandlungsarm mit zweimal täglich 400 mg Nilotinib und 119 im Behandlungsarm mit Imatinib) konnten nach 48 Monaten wegen fehlender/nicht auswertbarer PCR-Messungen (n=18), atypischer Transkripte zum Ausgangswert (n=8) oder Abbruch der Therapie vor dem Zeitpunkt 48 Monate (n=279) nicht evaluiert werden.

4 Nur Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt eine MMR erreicht hatten, sind als Responder für diesen Zeitpunkt eingeschlossen. Insgesamt 322 (38,1 %) aller Patienten (99 im Behandlungsarm mit zweimal täglich 300 mg Nilotinib, 93 im Behandlungsarm mit zweimal täglich 400 mg Nilotinib und 130 im Behandlungsarm mit Imatinib) konnten nach 60 Monaten wegen fehlender/nicht auswertbarer PCR-Messungen (n=9), atypischer Transkripte zum Ausgangswert (n=8) oder Abbruch der Therapie vor dem Zeitpunkt 60 Monate (n=305) nicht evaluiert werden.

5 Nur Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt eine MMR erreicht hatten, sind als Responder für diesen Zeitpunkt eingeschlossen. Insgesamt 395 (46,7 %) aller Patienten (130 im Behandlungsarm mit zweimal täglich 300 mg Nilotinib, 110 im Behandlungsarm mit zweimal täglich 400 mg Nilotinib und 155 im Behandlungsarm mit Imatinib) konnten nach 72 Monaten wegen fehlender/nicht auswertbarer PCR-Messungen (n=25), atypischer Transkripte zum Ausgangswert (n=8) oder Abbruch der Therapie vor dem Zeitpunkt 72 Monate (n=362) nicht evaluiert werden.

Abbildung 1:Kumulative Inzidenz der MMR

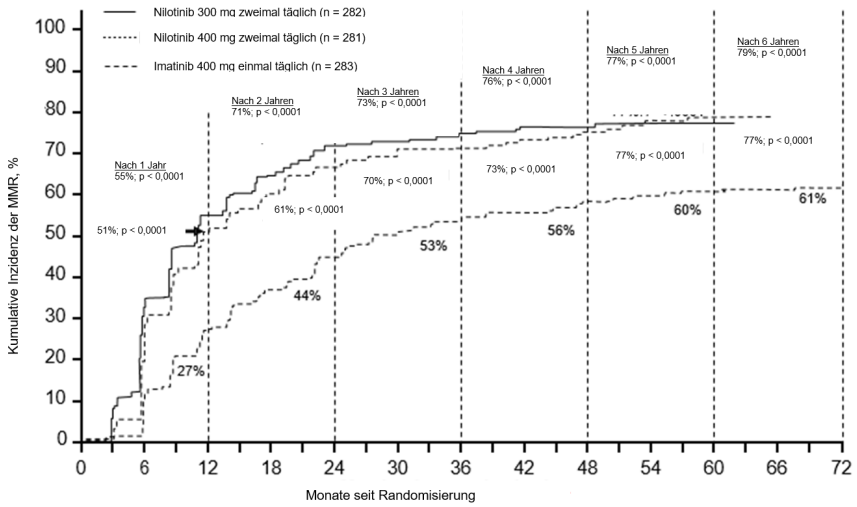


Tabelle 6: Anteil der Patienten mit einem molekularen Ansprechen von ≤ 0,01 % (4-Log-Reduktion) und ≤ 0,0032% (4,5-Log-Reduktion)

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

Abbildung 2: Kumulative Inzidenz eines molekularen Ansprechens von ≤ 0,01 % (4-Log-Reduktion

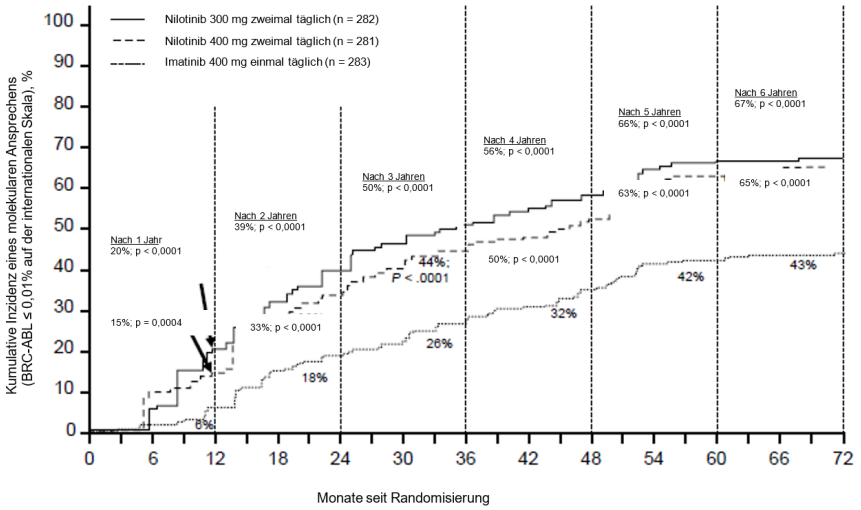
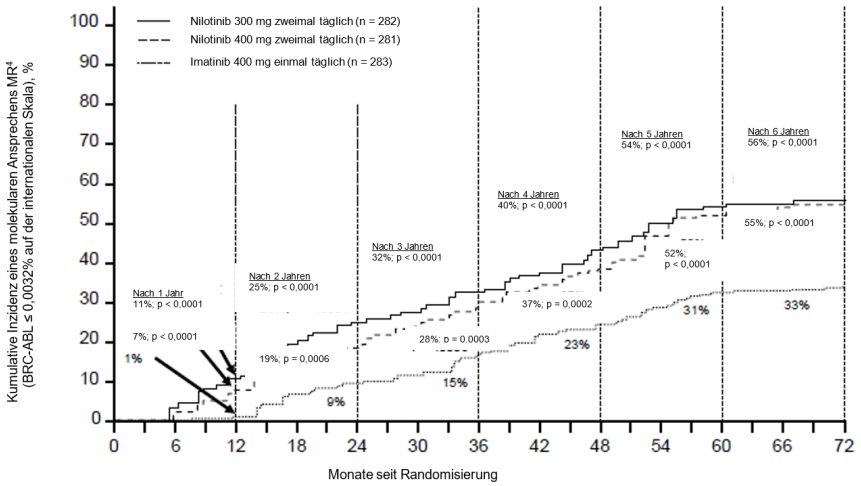


Abbildung 3: Kumulative Inzidenz eines molekularen Ansprechens von ≤ 0,0032 % (4,5-Log-Reduktion)



Basierend auf Kaplan-Meier-Schätzungen der Dauer der ersten MMR beträgt der Anteil an Patienten, die 72 Monate lang ein Ansprechen beibehalten haben, von den Patienten, die eine MMR erreicht haben, 92,5 % (95%-KI: 88,6 - 96,4 %) in der Behandlungsgruppe mit zweimal täglich 300 mg Nilotinib, 92,2 % (95%-KI: 88,5 - 95,9 %) in der Gruppe mit zweimal täglich 400 mg Nilotinib und 88,0 % (95%-KI: 83,0 - 93,1 %) in der Gruppe mit einmal täglich 400 mg Imatinib.

Die komplette zytogenetische Remission (CCyR) war definiert als 0 % Ph-positiver Metaphasen im Knochenmark auf Basis von wenigstens 20 beurteilten Metaphasen. Die beste CCyR-Rate nach 12 Monaten (dazu zählten Patienten, die als Responder zu diesem Zeitpunkt oder davor eine CCyR erreicht hatten) war für Nilotinib 300 mg und 400 mg zweimal täglich statistisch höher im Vergleich mit Imatinib 400 mg einmal täglich (siehe Tabelle 7).

CCyR-Raten nach 24 Monaten (einschließlich Patienten, die als Responder zu diesem Zeitpunkt oder davor eine CCyR erreicht hatten) waren sowohl in der Behandlungsgruppe mit zweimal täglich 300 mg Nilotinib, als auch in der Gruppe mit zweimal täglich 400 mg Nilotinib statistisch höher, als in der Gruppe mit einmal täglich 400 mg Imatinib.

Siehe Tabelle 7 auf der folgenden Seite.

Basierend auf Kaplan-Meier-Schätzungen betrug der Anteil an Patienten, die 72 Monate lang ein Ansprechen beibehielten, von den Patienten, die eine CCyR erreicht haben, 99,1 % (95%-KI: 97,9 - 100 %) in der Behandlungsgruppe mit zweimal täglich 300 mg Nilotinib, 98,7 % (95%-KI: 97,1 - 100 %) in der Gruppe mit zweimal täglich 400 mg Nilotinib und 97,0 % (95%-KI: 94,7 - 99,4 %) in der Gruppe mit einmal täglich 400 mg Imatinib.

Eine Progression in die akzelerierte Phase (AP) bzw. Blastenkrise (BK) während der Behandlung ist definiert als die Zeit vom Tag der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression in die akzelerierte Phase bzw. in die Blastenkrise oder bis zum CML-bedingten Tod. Bei insgesamt 17 Patienten wurde während der Behandlung eine Progression in die akzelerierte Phase bzw. Blastenkrise beobachtet: 2 Patienten unter Nilotinib 300 mg zweimal täglich, 3 Patienten unter Nilotinib 400 mg zweimal täglich und 12 Patienten unter Imatinib 400 mg einmal täglich. Die geschätzten Raten von Patienten, welche nach 72 Monaten keine Progression in die akzelerierte Phase bzw. Blastenkrise hatten, betrugen 99,3 %, 98,7 % bzw. 95,2 % (HR=0,1599 und stratifizierter Log-Rank p=0,0059 zwischen Nilotinib 300 mg zweimal täglich und Imatinib einmal täglich, HR=0,2457 und stratifizierter Log-Rank p=0,0185 zwischen

Nilotinib 400 mg zweimal täglich und Imatinib einmal täglich). Es wurden seit der 2-Jahres-Analyse keine neuen Fälle von Progressionen zu AP/BK berichtet.

Schließt man klonale Evolution als Kriterium für eine Progression ein, hatten bis zum Stichtag 25 Patienten während der Behandlung eine Progression in die akzelerierte Phase bzw. Blastenkrise (3 in der Gruppe mit zweimal täglich 300 mg Nilotinib, 5 im Behandlungsarm mit zweimal täglich 400 mg Nilotinib und 17 in der Gruppe mit einmal täglich 400 mg Imatinib). Die geschätzten Raten von Patienten, die nach 72 Monaten keine Progression in die akzelerierte Phase bzw. Blastenkrise hatten (einschließlich klonaler Evolution), betrug 98,7 %, 97,9 % bzw. 93,2 % (HR=0,1626 und stratifizierter Log-Rank p=0,0009 zwischen Nilotinib 300 mg zweimal täglich und Imatinib einmal täglich, HR=0,2848 und stratifizierter Log-Rank p=0,0085 zwischen Nilotinib 400 mg zweimal täglich und Imatinib einmal täglich).

Insgesamt 55 Patienten verstarben während der Behandlung oder während der Beobachtungsphase nach Absetzen der Therapie (21 in der Behandlungsgruppe mit zweimal täglich 300 mg Nilotinib, 11 im Studienarm mit zweimal täglich 400 mg Nilotinib und 23 in der Gruppe mit einmal täglich 400 mg Imatinib). Sechsundzwanzig (26) dieser 55 Todesfälle ließen sich auf CML zurückführen (6 in der Gruppe mit zweimal täglich 300 mg Nilotinib, 4 im Behandlungsarm mit zweimal täglich 400 mg Nilotinib und 16 in der Imatinib-Gruppe mit einmal täglich 400 mg). Die geschätzten Raten von überlebenden Patienten nach 72 Monaten betrugen 91,6 %, 95,8 % bzw. 91,4 % (HR=0,8934 und stratifizierter Log-Rank p=0,7085 zwischen Nilotinib 300 mg zweimal täglich und Imatinib, HR=0,4632 und stratifizierter Log-Rank p=0,0314 zwischen Nilotinib 400 mg zweimal täglich und Imatinib). Berücksichtigt man nur CML-bedingte Todesfälle als Ereignisse, so betrugen die geschätzten Raten für das Gesamtüberleben nach 72 Monaten 97,7 %, 98,5 % bzw. 93,9 % (HR=0,3694 und stratifizierter Log-Rank p=0,0302 zwischen Nilotinib 300 mg zweimal täglich und Imatinib, HR=0,2433 und stratifizierter Log-Rank p=0,0061 zwischen Nilotinib 400 mg zweimal täglich und Imatinib).

Klinische Studien zu CML mit Imatinib-Resistenz oder -Unverträglichkeit in der chronischen und akzelerierten Phase

In einer nicht verblindeten, unkontrollierten, multizentrischen Phase-II-Studie wurde die Wirksamkeit von Nilotinib bei erwachsenen Patienten mit CML und Imatinib-Resistenz oder -Unverträglichkeit untersucht (in getrennten Studienarmen für chronische und akzelerierte Phase). Die Wirksamkeitsdaten stammen von 321 teilnehmenden Patienten in der chronischen und 137 in der akzelerierten Phase. Die mediane Behandlungsdauer betrug 561 Tage für Patienten in der chronischen Phase bzw. 264 Tage für Patienten in der akzelerierten Phase (siehe Tabelle 8). Nilotinib wurde dauerhaft eingenommen (zweimal täglich 2 Stunden nach einer Mahlzeit und ohne Nahrungsaufnahme in der darauf folgenden Stunde), bis Anzeichen von unzureichendem Ansprechen oder Krankheitsprogression auftraten. Die Dosis betrug 400 mg zweimal täglich und eine Erhöhung der Dosierung auf 600 mg zweimal täglich war zulässig.

Siehe Tabelle 8.

Eine Resistenz gegen Imatinib lag vor, wenn keine komplette hämatologische Remission (nach 3 Monaten), keine zytogenetische Remission (nach 6 Monaten) oder keine gute zytogenetische Remission (nach 12 Monaten) vorlag, oder bei Progression der Erkrankung nach vorhergehender zytogenetischer oder hämatologischer Remission. Imatinib-Unverträglichkeit lag bei Patienten vor, die die Imatinib-Behandlung wegen Nebenwirkungen abgebrochen hatten und zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie keine gute zytogenetische Remission zeigten.

Insgesamt lag bei 73 % der Patienten Imatinib-Resistenz vor, bei 27 % Imatinib-Unverträglichkeit. Die Mehrheit der Patienten hatte bereits eine lange Vorgeschichte von CML, einschließlich weitreichender Vorbehandlung mit sonstigen Antineoplastika wie Imatinib sowie Hydroxyharnstoff, Interferon und zum Teil sogar erfolglosen Knochenmarktransplantationen (Tabelle 9). Die höchste mediane vorherige Imatinib-Dosierung betrug 600 mg/Tag. Die höchste vorherige Imatinib-Dosierung war ≥ 600 mg/Tag bei 74 % aller Patienten; 40 % hatten Imatinib-Dosierungen von ≥ 800 mg/Tag erhalten.

Siehe Tabelle 9.

Tabelle 7: Beste CCyR-Rate

	Nilotinib 300 mg zweimal täglich n=282 (%)	Nilotinib 400 mg zweimal täglich n=281 (%)	Imatinib 400 mg einmal täglich n=283 (%)
Nach 12 Monaten			
Ansprechen (95%-KI)	80,1 (75,0; 84,6)	77,9 (72,6; 82,6)	65,0 (59,2; 70,6)
Kein Ansprechen	19,9	22,1	35,0
CMH-Test p-Wert für Ansprechrate (versus Imatinib 400 mg einmal täglich)	< 0,0001	0,0005	
Nach 24 Monaten			
Ansprechen (95%-KI)	86,9 (82,4; 90,6)	84,7 (79,9; 88,7)	77,0 (77,1; 81,8)
Kein Ansprechen	13,1	15,3	23,0
CMH-Test p-Wert für Ansprechrate (versus Imatinib 400 mg einmal täglich)	0,0018	0,0160	

Tabelle 8: Dauer der Nilotinib-Exposition

	Chronische Phase n=321	Akzelerierte Phase n=137
Mediane Behandlungsdauer in Tagen (25.–75. Perzentil)	561 (196 - 852)	264 (115 - 595)

Tabelle 9: Merkmale der CML-Vorgeschichte

	Chronische Phase (n=321)	Akzelerierte Phase (n=137)*
Mediane Zeit seit Erstdiagnose in Monaten (Bereich)	58 (5 - 275)	71 (2 - 298)
Imatinib Resistenz Unverträglichkeit ohne MCyR	 226 (70 %) 95 (30 %)	 109 (80 %) 27 (20 %)
Mediane Dauer der Imatinib-Therapie in Tagen (25. – 75. Perzentil)	975 (519 - 1.488)	857 (424 - 1.497)
Vorbehandlung mit Hydroxyharnstoff	83 %	91 %
Vorbehandlung mit Interferon	58 %	50 %
Vorbehandlung mit Knochenmark-transplantation	7 %	8 %

* Fehlende Information über den Imatinib-Resistenz/Intoleranz-Status eines Patienten.

Als primärer Endpunkt bei den CP-Patienten galt die gute zytogenetische Remission (MCyR: *major cytogenetic response*), definiert als Elimination (CCyR: *complete cytogenetic response*) oder signifikante Reduktion der Ph-positiven Metaphasen < 35 % (partielle zytogenetische Remission) der Ph-positiven hämatopoetischen Zellen. Die komplette hämatologische Remission (CHR: *complete haematological response*) bei den CP-Patienten wurde als sekundärer Endpunkt betrachtet. Der primäre Endpunkt bei den AP-Patienten war das gesicherte hämatologische Gesamt-Ansprechen (HR: *haematological response*), definiert als entweder komplette hämatologische Remission, keine Anzeichen von Leukämie oder Rückkehr in die chronische Phase.

Chronische Phase

Die MCyR-Rate bei den 321 CP-Patienten betrug 51 %. Die meisten dieser Patienten erreichten schnell eine MCyR innerhalb von 3 Monaten (Median 2,8 Monate) nach Beginn der Nilotinib-Therapie und sprechen nachhaltig darauf an. Die mediane Zeit, um eine CCyR zu erreichen, betrug etwas über 3 Monate (Median 3,4 Monate). Bei 77 % (95%-KI: 70 % - 84 %) der Patienten, die eine MCyR erreichten, bestand das Ansprechen auch noch nach 24 Monaten. Die mediane Dauer der MCyR wurde noch nicht erreicht. Bei 85 % (95%-KI: 78 % - 93 %) der Patienten, die eine CCyR erreichten, bestand das Ansprechen auch noch nach 24 Monaten. Die mediane Dauer der CCyR wurde noch nicht erreicht. Patienten mit einer CHR zu Studienbeginn erreichten schneller eine MCyR (1,9 Monate versus 2,8 Monate). Von den CP-Patienten ohne CHR zu Studienbeginn erreichten 70 % eine CHR, in einer medianen Zeit von 1 Monat. Im Median betrug die CHR 32,8 Monate. Die geschätzte 24-Monats-Gesamtüberlebensrate betrug bei CML-CP-Patienten 87 %.

Akzelerierte Phase

Der Anteil der 137 AP-Patienten mit gesicherter Gesamt-HR betrug 50 %. Die meisten dieser Patienten erreichten die HR unter Nilotinib rasch (Median 1,0 Monate) und nachhaltig (der Median der bestätigten HR betrug 24,2 Monate). Bei 53 % (95%-KI: 39 % - 67 %) der Patienten, die eine HR erreichten, bestand das Ansprechen auch noch nach 24 Monaten. Eine MCyR wurde in 30 % der Fälle erreicht, in einer medianen Dauer von 2,8 Monaten. Bei 63 % (95%-KI: 45 % - 80 %) der Patienten, die eine MCyR erreichten, bestand das Ansprechen auch noch nach 24 Monaten. Die mediane Dauer der MCyR betrug 32,7 Monate. Die geschätzte 24-Monats-Gesamtüberlebensrate betrug bei CML-AP-Patienten 70 %.

Die Ansprechraten der beiden Therapiearme sind in Tabelle 10 aufgeführt.

Siehe Tabelle 10.

Wirksamkeitsdaten zu Patienten mit CML-BC liegen noch nicht vor. Die Phase-II-Studie umfasste auch separate Behandlungsarme zur Untersuchung von Nilotinib bei einer Gruppe von CP- und AP-Patienten, die umfassend mit unterschiedlichen Therapien vorbehandelt waren, darunter Tyrosinkinase-Inhibitoren zusätzlich zu Imatinib. Von diesen Patienten lag bei 30/36 (83 %) eine Resistenz vor, keine Unverträglichkeit. Bei den 22 CP-Patienten, die in die Beurteilung der Wirksamkeit einbezogen wurden, bewirkte Nilotinib eine MCyR-Rate von 32 % und eine CHR-Rate von 50 %. Bei den 11 AP-Patienten, die für die Wirksamkeitsbeurteilung betrachtet wurden, führte die Therapie zu einer Gesamt-HR-Rate von 36 %.

Nach Versagen von Imatinib wurden bei 42 % der darauf untersuchten CP- und 54 % der AP-Patienten insgesamt 24 verschiedene BCR-ABL-Mutationen nachgewiesen. Nilotinib erwies sich bei Patienten mit mehreren Imatinib-resistenten BCR-ABL-Mutationen als wirksam, ausgenommen T315I.

Absetzen der Behandlung bei erwachsenen Ph+-CML-Patienten in der chronischen Phase, die mit Nilotinib als Erstlinientherapie behandelt wurden und die eine anhaltende tiefe molekulare Remission erreicht haben

In eine unverblindete, einarmige Studie wurden 215 erwachsene Patienten mit Ph+-CML in der chronischen Phase aufgenommen, die über ≥ 2 Jahre eine Erstlinientherapie mit Nilotinib erhalten und eine MR4,5 erreicht hatten (gemessen mit dem MolecularMD MRDx BCR-ABL-Test). Im Rahmen der Studie haben die Patienten die Behandlung mit Nilotinib über weitere 52 Wochen fortgesetzt (Nilotinib-Konsolidierungsphase). 190 von 215 Patienten (88,4 %) traten in die Phase einer TFR ein, nachdem sie während der Konsolidierungsphase eine anhaltende tiefe molekulare Remission gemäß Definition durch folgende Kriterien erreicht hatten:

- bei den 4 letzten vierteljährlichen Untersuchungen (alle 12 Wochen) wurde ein Ansprechen von mindestens MR4,0 festgestellt (BCR-ABL/ABL ≤ 0,01 % IS), das über ein Jahr erhalten blieb,
- bei der letzten Untersuchung wurde eine MR4,5 festgestellt (BCR-ABL/ABL ≤ 0,0032 % IS),
- zwischen MR4,0 und MR4,5 liegen höchstens zwei Untersuchungen (0,0032 % IS < BCR-ABL/ABL ≤ 0,01 % IS).

Der primäre Endpunkt war der Prozentsatz der Patienten, die sich 48 Wochen nach Beginn der TFR-Phase in MMR befanden (unter Berücksichtigung aller Patienten, bei denen aufgrund des Nichtansprechens eine Wiederaufnahme der Behandlung erforderlich war).

Siehe Tabelle 11 auf der folgenden Seite.

Tabelle 10: Ansprechraten bei CML

(Bestes Ansprechen)	Chronische Phase			Akzelerierte Phase		
	Unverträglichkeit (n=95)	**Resistenz (n=226)**	**Gesamt (n=321)**	**Unverträglichkeit (n=27)**	**Resistenz (n=109)**	**Gesamt* (n=137)**
Hämatologische Remission (%)						
Gesamt (95%-KI)	-	-	-	48 (29 - 58)	51 (42 - 61)	50 (42 - 59)
Komplett	87 (74 - 94)	65 (56 - 72)	70[1] (63 - 76)	37	28	30
k. Anz. Leuk.	-	-	-	7	10	9
Rückkehr in CP	-	-		4	13	11
Zytogenetische Remission (%)						
Gut (95%-KI)	57 (46 - 67)	49 (42 - 56)	51 (46 - 57)	33 (17 - 54)	29 (21 - 39)	30 (22 - 38)
Komplett	41	35	37	22	19	20
Partiell	16	14	15	11	10	10

k. Anz. Leuk. = keine Anzeichen von Leukämie/medulläres Ansprechen

[1] 114 CP-Patienten wiesen bereits bei Studienbeginn eine CHR auf und konnten daher nicht für eine komplette hämatologische Remission ausgewertet werden.

* Fehlende Information über den Imatinib-Resistenz/Intoleranz-Status eines Patienten.

Die Zeit, nach der 50 % aller behandelten Patienten wieder eine MMR und eine MR4,5 erreichten, betrug 7 bzw. 12,9 Wochen. Die kumulative Rate der wiedererlangten MMR nach 24 Wochen nach Wiederaufnahme der Behandlung betrug 97,8 % (89/91 Patienten) und die kumulative Rate der wiedererlangten MR4,5 nach 48 Wochen betrug 91,2 % (83/91 Patienten).

Das mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzte mediane therapiefreie Überleben (*treatment-free survival*, TFS) betrug 120,1 Wochen (95%-KI: 36,9; nicht abschätzbar [NA]) (Abbildung 4); bei 91 von 190 Patienten (47,9 %) ist kein TFS-Ereignis eingetreten.

Siehe Abbildung 4.

Absetzen der Behandlung bei erwachsenen CML-Patienten in der chronischen Phase, die nach einer vorherigen Therapie mit Imatinib unter der Behandlung mit Nilotinib eine anhaltende tiefe molekulare Remission erreicht haben

In eine unverblindete, einarmige Studie wurden 163 erwachsene Patienten mit Ph+-CML in der chronischen Phase aufgenommen, die über ≥ 3 Jahre Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKIs) eingenommen hatten (Imatinib als erste TKI-Therapie über einen Zeitraum von mehr als 4 Wochen, ohne dass unter Imatinib zum Zeitpunkt der Umstellung auf Nilotinib ein dokumentierte MR4,5 erreicht wurde; anschließend erfolgte eine Umstellung auf eine mindestens zweijährige Behandlung mit Nilotinib) und die unter der Behandlung mit Nilotinib eine MR4,5 erreicht hatten (gemessen mit dem MolecularMD MRDx BCR-ABL-Test). Im Rahmen der Studie haben die Patienten die Behandlung mit Nilotinib über weitere 52 Wochen fortgesetzt (Nilotinib-Konsolidierungsphase). 126 von 163 Patienten (77,3 %) traten in die TFR-Phase ein, nachdem sie während der Konsolidierungsphase eine anhaltende tiefe molekulare Remission gemäß Definition durch folgendes Kriterium erreicht hatten:

– Die 4 letzten vierteljährlichen Untersuchungen (alle 12 Wochen) zeigten keinen bestätigten Verlust einer MR4,5 (BCR-ABL/ABL ≤ 0,0032 % IS) über den Zeitraum eines Jahres.

Der primäre Endpunkt war der Prozentsatz der Patienten ohne bestätigten Verlust einer MR4 oder Verlust einer MMR innerhalb von 48 Wochen nach dem Absetzen der Therapie.

Siehe Tabelle 12.

Tabelle 11: Therapiefreie Remission nach Behandlung mit Nilotinib als Erstlinientherapie

Patienten, die in die TFR-Phase eintraten	190	
Wochen nach Beginn der TFR-Phase	48 Wochen	264 Wochen
Patienten, die durchgehend eine MMR oder ein besseres Ansprechen zeigten	98 (51,6 %, [95%-KI: 44,2; 58,9])	79[2] (41,6 %, [95%-KI: 34,5; 48,9])
Patienten, die die TFR-Phase abbrachen	93[1]	109
aufgrund eines Verlustes der MMR	88 (46,3 %)	94 (49,5 %)
aus einem anderen Grund	5	15
Patienten, die die Behandlung nach Verlust der MMR wieder aufgenommen haben	86	91
Wiedererlangung der MMR	85 (98,8 %)	90 (98,9 %)
Wiedererlangung einer MR4,5	76 (88,4 %)	84 (92,3 %)

[1] Ein Patient verlor bis Woche 48 nicht die MMR, sondern beendete die TFR-Phase.
[2] Bei 2 Patienten war die PCR-Messung in Woche 264 nicht verfügbar, daher wurde deren Ansprechen bei der Datenanalyse am Stichtag für Woche 264 nicht berücksichtigt.

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Schätzung des therapiefreien Überlebens nach Beginn der TFR (Gesamtpopulation [Full Analysis Set])

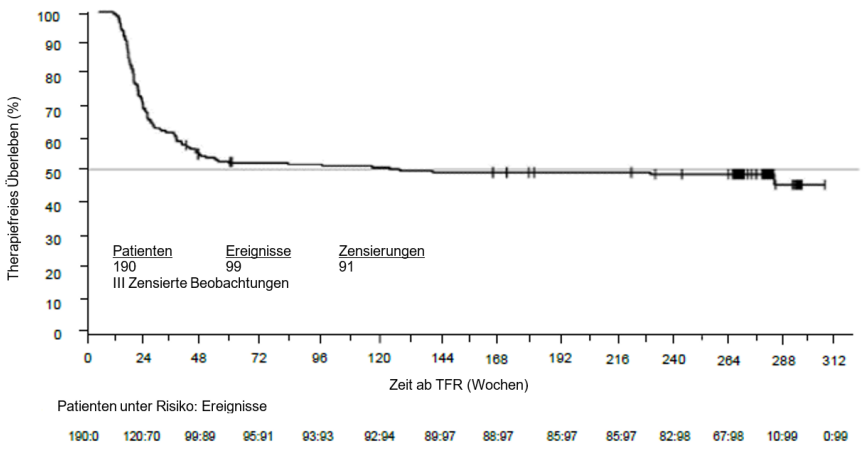


Tabelle 12: Therapiefreie Remission nach Behandlung mit Nilotinib im Anschluss an eine vorherige Imatinib-Therapie

Patienten, die in die TFR-Phase eintraten	126	
Wochen nach Beginn der TFR-Phase	48 Wochen	264 Wochen
Patienten, die durchgehend eine MMR zeigten, keinen bestätigten Verlust einer MR4,0 aufwiesen und bei denen es zu keiner Wiederaufnahme der Behandlung mit Nilotinib kam	73 (57,9 %, [95%-KI: 48,8; 66,7])	54 (42,9 % [54/126, 95%-KI: 34,1; 52,0])
Patienten, die die TFR-Phase abbrachen	53	74[1]
aufgrund eines bestätigten Verlustes einer MR4,0 oder eines Verlustes der MMR	53 (42,1 %)	61 (82,4 %)
aus einem anderen Grund	0	13
Patienten, die die Behandlung nach Verlust der MMR oder einem bestätigten Verlust einer MR4,0 wieder aufgenommen haben	51	59
Wiedererlangung einer MR4,0	48 (94,1 %)	56 (94,9 %)
Wiedererlangung einer MR4,5	47 (92,2 %)	54 (91,5 %)

[1] 2 Patienten wiesen in Woche 264 eine MMR auf (PCR-Messung), sind jedoch später aus der Studie ausgeschieden und es erfolgte keine weitere PCR-Messung.

Die mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzte mediane Zeit unter der Behandlung mit Nilotinib bis zum Wiedererlangen einer MR4 und MR4,5 betrug 11,1 Wochen (95%-KI: 8,1; 12,1) bzw. 13,1 Wochen (95%-KI: 12,0; 15,9). Die kumulative Rate der wiedererlangten MR4 und MR4,5 nach 48 Wochen nach Wiederaufnahme der Behandlung betrug 94,9 % (56/59 Patienten) bzw. 91,5 % (54/59 Patienten).

Das mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzte mediane therapiefreie Überleben (*treatment-free survival*, TFS) betrug 224 Wochen (95%-KI: 39,9; nicht abschätzbar [NA]) (Abbildung 5); bei 63 von 126 Patienten (50,0 %) ist kein TFS-Ereignis eingetreten.

Siehe Abbildung 5.

Kinder und Jugendliche

In der mit Nilotinib durchgeführten pädiatrischen Hauptstudie wurden insgesamt 58 Patienten im Alter von 2 bis <18 Jahren (25 Patienten mit neu diagnostizierter Ph+-CML in der chronischen Phase und 33 Patienten mit Ph+-CML in der chronischen Phase mit einer Imatinib/Dasatinib-Resistenz oder einer Imatinib-Unverträglichkeit) mit Nilotinib in einer Dosierung von 230 mg/m^2 zweimal täglich, gerundet auf die nächste 50-mg-Dosis (bis zu einer maximalen Einzeldosis von 400 mg), behandelt. Die wichtigsten Studiendaten sind in Tabelle 13 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 13.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Spitzenkonzentration von Nilotinib wird 3 Stunden nach der Einnahme erreicht. Die Resorptionsrate von Nilotinib nach oraler Gabe betrug rund 30 %. Die absolute Bioverfügbarkeit von Nilotinib wurde nicht bestimmt. Verglichen mit einer oralen Trinklösung (pH von 1,2 bis 1,3), beträgt die relative Bioverfügbarkeit von Nilotinib-Kapseln ungefähr 50 %. Im Vergleich zur Einnahme in der Nüchternphase steigen bei gesunden Probanden C_{max} und die Fläche unter der Serumspiegel-Zeit-Kurve (AUC) von Nilotinib um 112 % bzw. 82 % stärker an, wenn Nilotinib in Verbindung mit Nahrung eingenommen wird. Durch Gabe von Nilotinib 30 Minuten oder 2 Stunden nach dem Essen steigt die Bioverfügbarkeit von Nilotinib um 29 % bzw. 15 % an (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5).

Die Resorption von Nilotinib (relative Bioverfügbarkeit) könnte bei Patienten mit totaler oder partieller Gastrektomie um ca. 48 % bzw. 22 % verringert sein.

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Schätzung des therapiefreien Überlebens nach Beginn der TFR (Gesamtpopulation [Full Analysis Set])

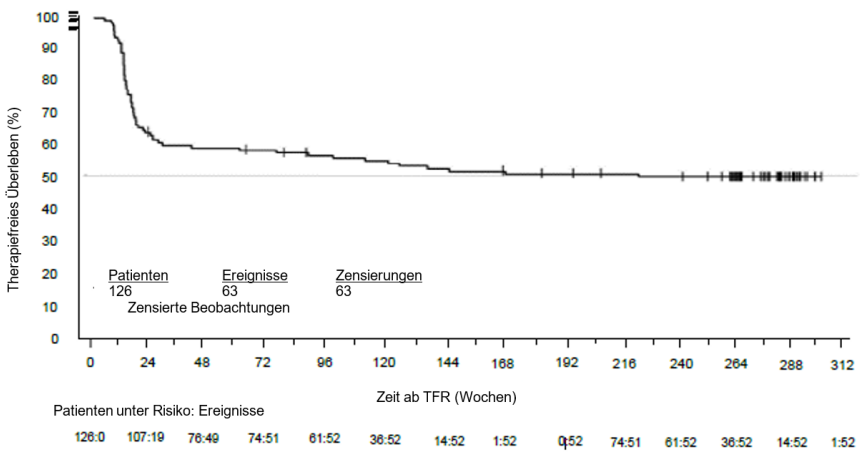


Tabelle 13: Zusammenfassung der Daten der pädiatrischen Hauptstudie mit Nilotinib

	Neu diagnostizierte Ph+-CML-CP (n=25)	Ph+-CML-CP mit Resistenz oder Unverträglichkeit (n=33)
Mediane Behandlungszeit in Monaten, (Bereich)	51,9 (1,4 – 61,2)	60,5 (0,7 – 63,5)
Mediane (Bereich) tatsächlich angewendete Dosisstärke (mg/m^2/Tag)	377,0 (149 - 468)	436,9 (196 - 493)
Relative Dosisstärke (%) im Vergleich zur geplanten Dosis von 230 mg/m^2 zweimal täglich		
Median (Bereich)	82,0 (32 - 102)	95,0 (43 - 107)
Anzahl der Patienten mit > 90 %	12 (48,0 %)	19 (57,6 %)
MMR (BCR-ABL/ABL ≤ 0.1 % IS) für 12 Zyklen, (95%-KI)	60 %, (38,7; 78,9)	48,5 %, (30,8; 66,5)
MMR bis Zyklus 12, (95%-KI)	64,0 %, (42,5; 82,0)	57,6 %, (39,2; 74,5)
MMR bis Zyklus 66, (95%-KI)	76,0 %, (54,9; 90,6)	60,6 %, (42,1; 77,1)
Mediane Zeit bis MMR in Monaten (95%-KI)	5,56 (5,52; 10,84)	2,79 (0,03; 5,75)
Anzahl der Patienten (%), die eine MR4,0 (BCR-ABL/ABL ≤ 0.01% IS) bis Zyklus 66 erreichten	14 (56,0 %)	9 (27,3 %)
Anzahl der Patienten (%), die eine MR4,5 (BCR-ABL/ABL ≤ 0,0032% IS) bis Zyklus 66 erreichten	11 (44,0 %)	4 (12,1 %)
Bestätigter Verlust der MMR bei Patienten, die eine MMR erreicht hatten	3 von 19	Keiner von 20
Auftretende Mutation während der Behandlung	Keine	Keine
Krankheitsprogression während der Behandlung	1 Patient entsprach vorübergehend der fachlichen Definition für eine Progression zu AP/BK*	1 Patient hatte nach 10,1 Monaten Behandlung eine Progression zu AP/BK
Gesamtüberleben		
Anzahl der Ereignisse	0	0
Tod während der Behandlung	3 (12 %)	1 (3 %)
Tod während der Nachbeobachtungszeit des Überlebens	Nicht abschätzbar	Nicht abschätzbar

* Aufgrund einer erhöhten Zahl an Basophilen erfüllte ein Patient vorübergehend die Kriterien einer Krankheitsprogression zu AP/BC, einen Monat nach dem Therapiestart von Nilotinib (davon 13 Tage Therapieunterbrechung während dem ersten Zyklus). Der Patient verblieb in der Studie, erreichte erneut eine CP und zeigte nach 6 Zyklen der Behandlung mit Nilotinib eine CHR sowie CCyR.

Verteilung

Der Blut/Plasma-Quotient von Nilotinib beträgt 0,71. Die Plasmaproteinbindung beträgt *In-vitro*-Experimenten zufolge rund 98 %.

Biotransformation

Die Hauptwege des Abbaus waren bei gesunden Probanden Oxidation und Hydroxylierung. Nilotinib ist im Serum die vorwiegend zirkulierende Komponente. Keines der Stoffwechselprodukte trägt maßgeblich zur pharmakologischen Aktivität von Nilotinib bei. Nilotinib wird primär durch CYP3A4 metabolisiert, eventuell unter geringfügiger Beteiligung von CYP2C8.

Elimination

Nach einer Einzeldosis von radiomarkiertem Nilotinib schieden gesunde Probanden mehr als 90 % der Dosis innerhalb von 7 Tagen vorwiegend mit dem Stuhl aus (94 % der Dosis). 69 % der Dosis wurden als unverändertes Nilotinib ausgeschieden.

Die scheinbare Eliminationshalbwertszeit (geschätzt anhand der Pharmakokinetik bei wiederholter täglicher Einnahme) betrug rund 17 Stunden. Die interindividuelle Variabilität der Pharmakokinetik von Nilotinib war mittelhoch bis hoch.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Nilotinib-Exposition im Gleichgewichtszustand war dosisabhängig, wobei die systemische Exposition bei Dosierungen über 400 mg einmal täglich unterproportional anstieg. Die tägliche systemische Nilotinib-Exposition bei Einnahme von 400 mg zweimal täglich lag im Gleichgewichtszustand 35 % höher als bei Einnahme von 800 mg einmal täglich. Die systemische Nilotinib-Exposition (AUC) im Gleichgewichtszustand bei der Dosierung 400 mg zweimal täglich war um etwa 13,4 % höher als bei der Dosierung 300 mg zweimal täglich. Die durchschnittlichen Trough- und Peak-Konzentrationen von Nilotinib über 12 Monate waren bei einer Dosierung von 400 mg zweimal täglich um etwa 15,7 % bzw. 14,8 % höher als bei 300 mg zweimal täglich. Bei Erhöhung der Dosierung von 400 mg zweimal täglich auf 600 mg zweimal täglich war kein relevanter Anstieg der Wirkstoffexposition festzustellen.

Der Gleichgewichtszustand wurde weitgehend an Tag 8 erreicht. Die Serumexposition gegenüber Nilotinib nahm von der ersten Dosis bis zum Gleichgewichtszustand bei einmal täglicher Einnahme um das 2-Fache zu, bei zweimal täglicher Einnahme um das 3,8-Fache.

Kinder und Jugendliche

Nach der Gabe von Nilotinib mit einer Dosis von 230 mg/m^2 zweimal täglich, gerundet auf die nächste 50-mg-Dosis (bis zu einer maximalen Einzeldosis von 400 mg) bei Kindern und Jugendlichen, war die Exposition und die Clearance im Steady-State von Nilotinib ähnlich (innerhalb des 2-Fachen) wie bei erwachsenen Patienten, die mit 400 mg zweimal täglich behandelt wurden. Die pharmakokinetische Exposition von Nilotinib nach einzelnen oder mehrfachen Dosen schien für Patienten zwischen 2 Jahren und < 10 Jahren und zwischen ≥ 10 Jahren und < 18 Jahren vergleichbar zu sein.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nilotinib ist in Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, Reproduktionstoxizität, Phototoxizität und in Kanzerogenitätsstudien (an Ratten und Mäusen) untersucht worden.

Studien zur Sicherheitspharmakologie

Nilotinib zeigte keine Auswirkungen auf das ZNS und die respiratorische Funktion. *In-vitro*-Studien zur kardialen Sicherheit an isolierten Kaninchenherzen ergaben unter Nilotinib präklinische Signale für eine QT-Verlängerung, basierend auf einer Blockade der hERG-Ströme und einer Verlängerung des Aktionspotenzials. Bei Hunden und Affen, die bis zu 39 Wochen lang behandelt wurden, sowie in einer speziellen Telemetriestudie an Hunden wurden keine Auswirkungen auf das EKG festgestellt.

Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe

Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe bei Hunden (bis zu 4 Wochen Behandlungsdauer) und Cynomolgus-Affen (bis zu 9 Monate) ergaben, dass vorwiegend die Leber das Zielorgan Nilotinib-bedingter Toxizität ist. An Veränderungen wurden neben erhöhter Alaninaminotransferase- und Alkalische-Phosphatase-Aktivität auch histopathologische Befunde festgestellt (vorwiegend Hyperplasie/Hypertrophie von sinusoidalen Zellen oder Kupffer-Sternzellen, Gallengang-Hyperplasie und periportale Fibrose). Im Allgemeinen waren alle Veränderungen der klinischen Chemie nach vierwöchiger Erholungsphase vollständig reversibel, die histologischen Veränderungen waren partiell reversibel. Die Wirkstoffexposition nach den niedrigsten Dosierungen, bei denen die hepatischen Effekte auftraten, war niedriger als die Exposition beim Menschen unter einer Dosierung von 800 mg/Tag. Bei Mäusen und Ratten, die bis zu 26 Wochen behandelt wurden, waren nur geringfügige Leberveränderungen zu beobachten. Bei Ratten, Hunden und Affen wurden vorwiegend reversible Erhöhungen des Cholesterinspiegels festgestellt.

Genotoxizitätsstudien

Genotoxizitätsstudien an *In-vitro*-Bakteriensystemen sowie *In-vitro*- und *In-vivo*-Säugetiermodellen mit und ohne metabolische Aktivierung ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes Potenzial von Nilotinib.

Kanzerogenitätsstudien

In der 2-Jahres-Kanzerogenitätsstudie an Ratten war das Hauptzielorgan für nicht-neoplastische Läsionen der Uterus (Dilatation, vaskuläre Ektasie, Hyperplasie von Endothelzellen, Entzündung und/oder epitheliale Hyperplasie). Es gab keine Hinweise auf Kanzerogenität nach Gabe von 5, 15 und 40 mg/kg Nilotinib pro Tag. Die Exposition (als AUC) unter der höchsten Dosis entsprach ungefähr dem 2- bis 3-Fachen der Exposition, die im Steady-State beim Menschen (basierend auf der AUC) nach einer Dosis von 800 mg Nilotinib pro Tag auftritt.

In der Kanzerogenitätsstudie an Tg.rasH2-Mäusen, denen 30, 100 und 300 mg/kg/Tag Nilotinib über 26 Wochen gegeben wurde, wurden nach Gabe von 300 mg/kg, dem (auf Basis der AUC) ungefähr 30- bis 40-Fachen der Humanexposition nach der höchsten zugelassenen Dosis von 800 mg/Tag (als zweimal tägliche Gabe von 400 mg), Haut-Papillome/Karzinome festgestellt. Der Wert für die neoplastischen Hautläsionen, bei dem keine Wirkung erkennbar ist (NOEL), betrug 100 mg/kg/Tag, entsprechend dem ungefähr 10- bis 20-Fachen der Humanexposition nach der höchsten zugelassenen Dosis von 800 mg/Tag (als zweimal tägliche Gabe von 400 mg). Die wesentlichen Zielorgane nicht-neoplastischer Läsionen waren Haut (epidermale Hyperplasien), Zahnwachstum (Degeneration/Atrophie des Zahnschmelzes der oberen Schneidezähne und Entzündungen des Zahnfleisches/odontogenen Schneidezahnepithels) und Thymus (verstärkte Inzidenz und/oder Ausprägung verringerter Lymphozytenzahlen).

Studien zur Reproduktionstoxizität und Fertilität

Nilotinib induzierte keine Teratogenität, zeigte jedoch in Dosierungen, die auch beim Muttertier Toxizität hervorriefen, Embryo- und Fetotoxizität. Sowohl in der Fertilitätsstudie, in der Männchen und Weibchen behandelt wurden, als auch in der Embryotoxizitätsstudie an Weibchen wurden erhöhte Verlustraten nach der Einnistung beobachtet. Ferner ergaben die Embryotoxizitätsstudien embryonale Sterblichkeit und Auswirkungen auf die Feten (vorwiegend niedriges Fetalgewicht, vorzeitiges Verschmelzen der Schädelknochen, (verschmolzene Maxille/Jochbogen), viszerale und skelettale Veränderungen) bei Ratten sowie vermehrte Resorption von Feten und skelettale Veränderungen bei Kaninchen. In einer prä- und postnatalen Studie an Ratten führte die Exposition des Muttertiers mit Nilotinib zu einem verringerten Körpergewicht der Jungtiere; damit in Zusammenhang standen Veränderungen bei den physischen Entwicklungsparametern sowie verminderte Paarung und verminderte Fertilitäts-Indizes bei den Nachkommen. Die Nilotinib-Exposition der Weibchen, bei der noch keine unerwünschten Wirkungen auftraten (NOAEL-Wert: *no observed adverse effect level)*, war im Allgemeinen

niedriger oder ähnlich wie beim Menschen bei Einnahme von 800 mg/Tag.

Es wurden keine Auswirkungen auf die Anzahl/Beweglichkeit der Spermien oder auf die Fertilität bei männlichen und weiblichen Ratten bis zur höchsten Testdosis festgestellt, die etwa dem 5-Fachen der empfohlenen Dosis für den Menschen entspricht.

Studien an Jungtieren

In einer juvenilen Entwicklungsstudie erhielten juvenile Ratten von der ersten Woche post partum bis zum jungen Adultstadium (Tag 70 post partum) über eine orale Sonde Nilotinib in Dosen von 2, 6 und 20 mg/kg/Tag. Neben den üblichen Studienparametern wurden wichtige Entwicklungsschritte, Effekte auf das ZNS, das Paarungsverhalten und die Fertilität untersucht. Basierend auf einer Verringerung des Körpergewichts bei beiden Geschlechtern und einer verzögerten preputialen Separation bei männlichen Tieren (die in Zusammenhang mit einer Abnahme des Körpergewichts stehen könnte), wurde die Dosis, bei der bei juvenilen Ratten keine Effekte beobachtet wurden, mit 6 mg/kg/Tag angenommen. Die juvenilen Tiere wiesen keine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Nilotinib im Vergleich mit adulten Tieren auf. Zusätzlich war das Toxizitätsprofil bei juvenilen Ratten mit dem adulter Ratten vergleichbar.

Phototoxizitätsstudien

Ferner wurde festgestellt, dass Nilotinib Licht im UV-B- und UV-A-Spektrum absorbiert, in der Haut verteilt wird und *in vitro* phototoxisches Potenzial besitzt, *in vivo* wurden jedoch keine Auswirkungen beobachtet. Das Risiko, dass Nilotinib beim Menschen zur Photosensibilisierung führt, ist daher sehr niedrig einzustufen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Lactose-Monohydrat
Crospovidon
Polysorbat 80
Magnesium-Aluminometasilikat
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat

Nilotinib Accord 50 mg und 150 mg Hartkapseln

Kapselhülle

Gelatine
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-oxid (E172, rot)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172, gelb)

Nilotinib Accord 200 mg Hartkapseln

Kapselhülle

Gelatine
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172, gelb)

Nilotinib Accord 50 mg und 150 mg Hartkapseln

Drucktinte

Schellack
Eisen(II,III)-oxid (E172, schwarz)
Propylenglycol
Kaliumhydroxid

Nilotinib Accord 200 mg Hartkapseln

Drucktinte

Schellack
Propylenglycol
Natriumhydroxid
Titandioxid (E171)
Povidon
Allurarot AC

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Nilotinib Accord ist in folgenden Packungsgrößen erhältlich:

Nilotinib Accord 50 mg Hartkapseln

PVC/PVDC/Alu-Blisterpackungen oder perforierte PVC/PVDC/Alu-Einzeldosis-Blisterpackungen.

- Einzelpackungen mit 40 Hartkapseln (4 Blisterpackungen, von denen jede 10 Hartkapseln enthält) oder perforierte Einzeldosis-Blisterpackungen mit 40 × 1 Hartkapseln (4 Blisterpackungen, von denen jede 10 Hartkapseln enthält).
- Bündelpackungen mit 120 (3 Packungen mit 40) Hartkapseln oder 120 × 1 (3 Packungen mit 40 × 1) Hartkapseln

Nilotinib Accord 150 mg und 200 mg Hartkapseln

PVC/PVDC/Alu-Blisterpackungen oder perforierte PVC/PVDC/Alu-Einzeldosis-Blisterpackungen

- Einzelpackungen mit 28 Hartkapseln (4 Blisterpackungen, von denen jede 7 Hartkapseln enthält, oder 2 Blisterpackungen, von denen jede 14 Hartkapseln enthält, oder 7 Eintages-Blisterpackungen, von denen jede 4 Hartkapseln enthält) oder mit 40 Hartkapseln (4 Blisterpackungen, von denen jede 10 Hartkapseln enthält, oder perforierte Einzeldosis-Blisterpackungen mit 28 × 1 Hartkapseln (4 Blisterpackungen, von denen jede 7 Hartkapseln enthält, oder 2 Blisterpackungen, von denen jede 14 Hartkapseln enthält, oder 7 EintagesBlisterpackungen, von denen jede 4 Hartkapseln enthält) oder 40 × 1 Hartkapseln (4 Blisterpackungen, von denen jede 10 Hartkapseln enthält).
- Bündelpackungen mit 112 (4 Packungen mit 28) Hartkapseln, mit 120 (3 Packungen mit 40) Hartkapseln oder mit 392 (14 Packungen mit 28) Hartkapseln oder perforierte EinzeldosisBlisterpackungen mit 112 × 1 (4 Packungen mit 28 × 1) Hartkapseln, mit 120 × 1 (3 Packungen mit 40 × 1) Hartkapseln oder mit 392 × 1 (14 Packungen mit 28 × 1) Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Spanien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

50 mg Hartkapsel

EU/1/24/1845/001
40 Kapseln

EU/1/24/1845/002
40 x 1 Kapseln (Einzeldosis)

EU/1/24/1845/003
120 (3 x 40) Kapseln (Bündelpackung)

EU/1/24/1845/004
120 (3 x 40 x 1) Kapseln (Einzeldosis) (Bündelpackung)

150 mg Hartkapsel

EU/1/24/1845/005
28 Kapseln

EU/1/24/1845/006
28 x 1 Kapseln (Einzeldosis)

EU/1/24/1845/007
40 Kapseln

EU/1/24/1845/008
40 x 1 Kapseln (Einzeldosis)

EU/1/24/1845/009
112 (4 x 28) Kapseln (Bündelpackung)

EU/1/24/1845/010
120 (3 x 40) Kapseln (Bündelpackung)

EU/1/24/1845/011
392 (14 x 28) Kapseln (Bündelpackung)

EU/1/24/1845/012
112 (4 x 28 x 1) Kapseln (Einzeldosis) (Bündelpackung)

EU/1/24/1845/013
120 (3 x 40 x 1) Kapseln (Einzeldosis) (Bündelpackung)

EU/1/24/1845/014
392 (14 x 28 x 1) Kapseln (Einzeldosis) (Bündelpackung)

200 mg Hartkapsel

EU/1/24/1845/015
28 Kapseln

EU/1/24/1845/016
28 x 1 Kapseln (Einzeldosis)

EU/1/24/1845/017
40 Kapseln

EU/1/24/1845/018
40 x 1 Kapseln (Einzeldosis)

EU/1/24/1845/019
112 (4 x 28) Kapseln (Bündelpackung)

EU/1/24/1845/020
120 (3 x 40) Kapseln (Bündelpackung)

EU/1/24/1845/021
392 (14 x 28) Kapseln (Bündelpackung)

EU/1/24/1845/022
112 (4 x 28 x 1) Kapseln (Einzeldosis) (Bündelpackung)

EU/1/24/1845/023
120 (3 x 40 x 1) Kapseln (Einzeldosis) (Bündelpackung)

EU/1/24/1845/024
392 (14 x 28 x 1) Kapseln (Einzeldosis) (Bündelpackung)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22 August 2024

10. STAND DER INFORMATION

22/08/2024

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig