*Bei geeigneten CML-Patienten kann bei Erreichen der in der Fachinformation beschriebenen Voraussetzungen ein Absetzen von TASIGNA® in Erwägung gezogen werden.

1. Fachinformation TASIGNA® 150 mg und 200 mg Hartkapseln.

Tasigna® 150 mg / - 200 mg Hartkapseln. Wirkstoff: Nilotinib. **Zus.-setz.:** Eine Hartkapsel Tasigna 150 mg, - 200 mg enthält: 150 mg, 200 mg Nilotinib (als Hydrochlorid 1 H_2O). *Sonst. Bestandt.:* Lactose-Monohydrat, Crospovidon, Poloxamer 188, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Gelatine, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172), Schellack (E 904). Tasigna 150 mg zusätzl.: Eisen(II,III)-oxid (E 172). **Anwend.- gebiete:** Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom positiver chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase. Tasigna 200 mg zusätzl.: Behandlung von Erwachsenen 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. **Gegenanz.:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Schwangerschaft (strenge Ind.-stellung) und Stillzeit. **Nebenw.:** *Sehr häufig:* Exanthem, Pruritus, Kopfschmerzen, Übelkeit, Müdigkeit, Alopezie, Myalgie, Schmerzen im Oberbauch, Hypophosphatämie (einschl. erniedrigter Phosphorwerte im Blut), Hyperbilirubinämie (einschl. erhöhter Bilirubinwerte im Blut), Erhöhung Alaninaminotransferase/Aspartataminotransferase/Lipase, Erhöhung Lipoprotein-Cholesterin (einschließlich Low Density und High Density), Gesamtcholesterin erhöht, Triglyzeride erhöht, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie. *Häufig:* Obstipation, Hauttrockenheit, Erythem, Asthenie, Diarrhö, Erbrechen, Bauchschmerzen, Verdauungsstör., Arthralgie, Muskelspasmen, Gliederschmerzen, peripheres Ödem, Follikulitis, Infekt. der oberen Atemwege (einschl. Pharyngitis, Nasopharyngitis, Rhinitis), Hautpapillome, febrile Neutropenie, Panzytopenie, Leukopenie, Eosinophilie, Lymphopenie, Diabetes mellitus, Hypokalzämie, Hypokaliämie, Hyperkaliämie, Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie, Hyperlipidämie, Hyperglykämie, verringerter Appetit, Insomnie, Depression, Angst, Benommenheit, Hypästhesie, periphere Neuropathie, Parästhesien, periorbitales Ödem, Augenjucken, Konjunktivitis, trockene Augen (einschl. Xerophthalmie), Schwindel, Angina pectoris, Arrhythmien (einschl. AV-Block, Tachykardie, Vorhofflimmern, (ventrikuläre) Extrasystolen, Bradykardie), QT-Intervall im EKG verlängert, ischämische Herzkrankheit, ischämische zerebrovaskuläre Ereignisse, Palpitationen, Hypertonie, Hitzegefühl/Hautrötung, Dyspnoe, Belastungsdyspnoe, Epistaxis, Husten, Pankreatitis, Dysgeusie, Flatulenz, Leberfunktionsstör., Erhöhung Gesamtbilirubin, Ekzem, Urtikaria, Hyperhidrose, Kontusion, Akne, Dermatitis (einschl. allergische, exfoliative u. akneähnl.), nächtliche Schweißausbrüche, Knochenschmerzen, muskuloskelettale Schmerzen, Rückenschmerzen, Flankenschmerzen, Fieber, Schmerzen im Brustraum (einschl. nicht-kardialer Brustschmerz), (leichte) Brustschmerzen, Schmerzen, Unwohlsein, Erniedrigung Hämoglobin, Erhöhung Blutamylase/alkalische Phosphatase im Blut/Gammaglutamyltransferase, Gewichtszunahme, Erhöhung Blut-Insulin, Erniedrigung Globuline, Pollakisurie, Gewichtsverlust, Muskelschwäche. aufgeblähter Bauch, Myokardinfarkt. *200 mg zusätzl.:* Elektrolytstörungen (einschließlich Hypomagnesiämie, Hyponatriämie, Hyperkalzämie, Hyperphosphatämie), Augenblutungen, Herzflattern, periphere arterielle Stenose, Dysphonie, Magenbeschwerden, Magenaufblähung, Schmerzen in den Extremitäten, muskuloskelettale Schmerzen im Brustraum, Nackenschmerzen, Beschwerden im Brustbereich, Erhöhung Blutkreatininkinase/Kreatinin. *Gelegentl.:* Herpes-Virus-Infektionen, Candidose (einschl. Candidose im Mund), Gicht, Dyslipidämie, ischämischer Schlaganfall, zerebraler Infarkt, Migräne, Hyperästhesie, verschwommenes Sehen, Lidödem, Photopsie, Bindehautblutungen, Hyperämie (skleral, konjunktival, okular), Herzbeutelerguss, Zyanose, Claudicatio intermittens, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Arteriosklerose, Hämatom, Pleuraerguss, Pleuritis, Lungenödem, Zahnsensibilität, Ösophagusschmerzen, Stomatitis, Mundtrockenheit, Gastritis, Ikterus, toxische Hepatitis, AM-Exanthem, Hautschmerzen, Gesichtsschwellung, Dysurie, Gynäkomastie, erektile Dysfunktion, Gesichtsödem, Schüttelfrost, Gefühl der Körpertemperaturänderung (einschl. Hitze- und Kältegefühl). *150 mg zusätzl.:* Herzinsuffizienz. *200 mg zusätzl.:* Pneumonie, Harnwegsinfektion, Gastroenteritis, Bronchitis, Candidose, Thrombozythämie, Leukozytose, transitorisch ischämische Attacke, Hyperthyreose, Hypothyreose, Dehydratation, gesteigerter Appetit, intrakranielle Blutungen, Bewusstseinsverlust (einschließlich Synkopen), Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit, Sehstörung, verminderte Sehschärfe, Augenreizung, Myokardinfarkt, Herzversagen, koronare Herzkrankheit, Herzgeräusche, Perikarderguss, arterielle Stenose der Extremitäten, hypertone Krise, interstitielle Lungenkrankheit, Pleuraschmerzen, pharyngolaryngeale Schmerzen, Halsreizung, gastrointestinale Blutungen, Meläna, Ulzeration im Mund, gastroösophagealer Reflux, Hepatotoxizität, exfoliatives Exanthem, Ekchymose, muskuloskelettale Steifheit, Gelenkschwellungen, verstärkter Harndrang, Nykturie, Stauungsödem, Influenza-ähnliches Krankheitsbild, Erhöhung Blutlaktatdehydrogenase/Blutharnstoff, Erniedrigung Blutzucker, b. Pat. m. CML u. Herzerkrank. in d. Vorgeschichte od. signifikanten kardialen Risikofaktoren plötzl. auftretender Todesfall. *Selten:* Tumor-Lyse-Syndrom. *Häufigk. nicht bekannt:* subkutaner Abszess, Analabszess, Fußpilz, Hepatitis-B-Reaktivierung, Mundpapillome, Paraproteinämie, Überempfindlichkeit, sek. Hyperparathyreoidismus, Hyperurikämie, Hypoglykämie, Amnesie, Dysphorie, zerebrovaskuläre Störung, Lethargie, Dysästhesie, Restless-Legs-Syndrom, Blepharitis, Augenschmerzen, Chorioretinopathie, allerg. Konjunktivitis, Erkrank. der Augenoberfläche, vermind. Ejektionsfraktion, Perikarditis, oropharyngealer Schmerz, Enterokolitis, Hämorrhoiden, Hiatushernie, Rektalblutungen, Gingivitis, Erythema multiforme, Blasenbildung, dermale Zysten, Talgdrüsenhyperplasie, Atrophie u. Hypertrophie der Haut, schuppende Haut, Hyperpigmentierung, Hautverfärbungen, Hyperkeratose, Psoriasis, Chromaturie, Brustverhärtung, Menorrhagie, Anschwellen der Brustwarzen, lokalisierte Ödeme, Erhöhung Parathyroidhormon im Blut, Erniedrigung Blut-Insulin/Insulin-C-Peptid. *150 mg zusätzl.:* Appetitstör., Stenose der Arteria basilaris, Synkope, Tremor, periphere arterielle Stenose, diastolische Dysfunktion, Linksschenkelblock, Ösophagusulkus, Magengeschwür. *200 mg zusätzl.:* Sepsis, Furunkel, Thyreoiditis, Orientierungsstörungen, Verwirrtheitszustand, Hirnödem, Optikusneuritis, Papillenödem, Doppeltsehen, Photophobie, Augenschwellung, vermindertes Hörvermögen, Ohrenschmerzen, Tinnitus, ventrikuläre Dysfunktion, hämorrhagischer Schock, Hypotonie, Thrombose, pulmonale Hypertonie, Keuchen, Perforation eines Magen-Darm-Ulkus, retroperitoneale Blutungen, Hämatemesis, Ulcus ventriculi, ulzerierende Ösophagitis, Subileus, Cholestase, Hepatomegalie, Erythema nodosum, Hautulkus, palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom, Petechien, Photosensitivität, Arthritis, Niereninsuffizienz, Hämaturie, Harninkontinenz, Erhöhung Troponin/freies Bilirubin im Blut. **Warnhinweis:** Enthält Lactose. **Verschreibungspflichtig. Weitere Angaben:** siehe Fachinformationen. Stand: Mai 2017 (MS 06/17.18). **Novartis Pharma GmbH, Roonstr. 25, 90429 Nürnberg.** Tel.: (09 11) 273-0, Fax: (09 11) 273-12 653. www.novartis.de

NOVARTIS

Novartis Pharma Tasigna® 200 mg Hartkapseln

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tasigna® 200 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Hartkapsel enthält 200 mg Nilotinib (als Hydrochlorid 1 H_2O).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Eine Hartkapsel enthält 156,11 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Weißes bis gelbliches Pulver in einer hellgelben, nicht transparenten Gelatine-Hartkapsel der Größe 0 mit rotem axialem Aufdruck „NVR/TKI“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Tasigna ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit:
- neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom positiver chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase,
- 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.

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 empfohlene Dosierung von Tasigna 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.

Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie der Patient daraus therapeutischen Nutzen zieht.

Für eine Dosierung von 300 mg zweimal täglich sind 150 mg Hartkapseln erhältlich.

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

Patienten mit Philadelphia-Chromosom positiver CML in der chronischen Phase, die mit Tasigna als Erstlinientherapie behandelt wurden und die eine anhaltende tiefe molekulare Remission (MR4,5) erreicht haben
Bei geeigneten Patienten mit Philadelphia-Chromosom positiver (Ph+) CML in der chronischen Phase, die über mindestens 3 Jahre mit 300 mg Tasigna 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 Tasigna 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 Tasigna 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 Tasigna 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 Tasigna beginnen, sollten die BCR-ABL-Transkriptmengen bis zur erneuten Bestätigung einer MMR monatlich und anschließend alle 12 Wochen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Philadelphia-Chromosom positiver CML in der chronischen Phase, die nach einer vorherigen Therapie mit Imatinib unter der Behandlung mit Tasigna eine anhaltende tiefe molekulare Remission (MR4,5) erreicht haben
Bei geeigneten Patienten mit Philadelphia-Chromosom positiver (Ph+) CML in der chronischen Phase, die mindestens 3 Jahre lang mit Tasigna 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 Tasigna 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 Tasigna 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 Tasigna sollte mit 300 mg oder 400 mg zweimal täglich wieder aufgenommen werden. Bei Patienten, die wieder eine Therapie mit Tasigna 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 Tasigna-Therapie und/oder eine Dosisreduktion erforderlich machen (siehe Tabelle 1 auf Seite 2).

Wenn klinisch signifikante, mittelschwere oder schwere nicht-hämatologische Toxizitätsanzeichen auftreten, ist ebenfalls die Einnahme zu unterbrechen. Sobald die Toxizitätsanzeichen abgeklungen sind, kann die Therapie mit 400 mg einmal täglich fortgesetzt werden. Wenn es klinisch angemessen ist, sollte erwogen werden, die Dosierung bei Patienten mit neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase wieder auf die Anfangsdosis von 300 mg zweimal täglich und bei Patienten mit CML in der chronischen oder akzelerierten Phase mit Imatinib-Resistenz oder -Unverträglichkeit wieder auf 400 mg zweimal täglich zu steigern.

Erhöhte Serumlipasen: Bei Grad-3–4-Erhöhungen sollte die Dosierung auf 400 mg einmal täglich herabgesetzt oder die Therapie unterbrochen 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 die Dosierung auf 400 mg einmal täglich herabgesetzt oder die Therapie unterbrochen werden. Bilirubin und die Lebertransaminasenwerte sollten monatlich oder wie klinisch angezeigt kontrolliert werden.

Tabelle 1 Dosisanpassung bei Neutropenie und Thrombozytopenie

300 mg zweimal täglich bei neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase und 400 mg zweimal täglich bei 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 Tasigna 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 bzw. Thrombozyten > 50 × 10^9/l sind. 3. Bei anhaltend niedrigen Werten evtl. Dosisreduktion auf 400 mg einmal täglich erforderlich.
400 mg zweimal täglich bei 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 Tasigna 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 bzw. Thrombozyten > 20 × 10^9/l sind. 3. Bei anhaltend niedrigen Werten evtl. Dosisreduktion auf 400 mg einmal täglich erforderlich.

* ANZ = absolute Neutrophilenzahl

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tasigna bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.1). Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen wird deshalb aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Tasigna 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, die keine Hartkapseln schlucken können, kann der Inhalt der Hartkapsel mit einem Teelöffel Apfelmus (püriertem Apfel) vermischt werden und sollte sofort eingenommen werden. Es darf nicht mehr als ein Teelöffel Apfelmus und kein anderes Nahrungsmittel als Apfelmus verwendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

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 Tasigna ist mit Thrombozytopenie, Neutropenie und Anämie assoziiert (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria Grad 3 – 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 Tasigna oder eine Dosisreduktion beherrscht (siehe Abschnitt 4.2).

QT-Verlängerung

Für Tasigna wurde gezeigt, dass es 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 QT-Verlängerung besitzen, 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.

Tasigna 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 Tasigna wird ein Basis-EKG wie klinisch angezeigt empfohlen. Vor der Einnahme von Tasigna 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 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 Tasigna gemäß der 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 Tasigna 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 Tasigna 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 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 Tasigna 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 (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) 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)) 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 Tasigna 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 Tasigna 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 der lokalen Standards und Behandlungsleitlinien durchgeführt werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln
Die Gabe von Tasigna 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 Einnahme von Tasigna 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 Tasigna 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 Tasigna 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. Tasigna 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. Bei Patienten, die keine Hartkapseln schlucken können, kann der Inhalt jeder Hartkapsel mit einem Teelöffel Apfelmus vermischt werden und sollte sofort eingenommen werden. Es darf nicht mehr als ein Teelöffel Apfelmus und kein anderes Nahrungsmittel als Apfelmus verwendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

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 Tasigna 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 Tasigna die Korrektur einer klinisch relevanten Dehydratation und die Behandlung hoher Harnsäurespiegel empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wenn es klinisch angezeigt ist, kann Tasigna 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 und 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 Tasigna 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 Tasigna-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 Tasigna nicht zu einer Änderung der Pharmakokinetik von Nilotinib. Folglich könnte, falls notwendig, ein Antazidum ungefähr 2 Stunden vor oder ungefähr 2 Stunden nach der Tasigna-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.

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 Tasigna 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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter
Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und bis zu 2 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Tasigna 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). Tasigna 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 Tasigna 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). Ein Risiko für das Neugeborene/gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Tasigna soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

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

Patienten, bei denen Schwindel, Müdigkeit, Sehstörungen oder andere Nebenwirkungen mit möglichen Auswirkungen auf die Sicherheit im Straßenverkehr und beim sicheren Bedienen von Maschinen auftreten, sollten diese Tätigkeiten unterlassen, solange die Nebenwirkungen anhalten (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die nachfolgenden Studienergebnisse basieren auf einer Gesamtzahl von 717 Patienten aus einer randomisierten Phase-III-Studie an Patienten mit neu diagnostizierter Ph-positiver CML in der chronischen Phase, die mit Tasigna in der empfohlenen Dosis von zweimal täglich 300 mg behandelt wurden (n = 279), und einer nicht verblindeten multizentrischen Phase-II-Studie an Patienten in der chronischen (n = 321) und akzelerierten (n = 137) Phase der CML mit Imatinib-Resistenz oder -Unverträglichkeit, die mit der empfohlenen Dosis von zweimal täglich 400 mg behandelt wurden. Sicherheitsdaten aus zwei Studien zum Absetzen der Behandlung mit Tasigna stehen ebenfalls zur Verfügung.

Patienten mit neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase
Die mediane Expositionszeit betrug 60,5 Monate (Bereich: 0,1 – 70,8 Monate).

Die häufigsten (≥ 10 %) nicht-hämatologischen Nebenwirkungen waren Exanthem, Pruritus, Kopfschmerzen, Übelkeit, Müdigkeit, Alopezie, Myalgie und Schmerzen im Oberbauch. Die meisten dieser Nebenwirkungen waren von geringem bis mittlerem Schweregrad. Obstipation, Hauttrockenheit, Asthenie, Muskelspasmen, Diarrhö, Arthralgie, Bauchschmerzen, Erbrechen und periphere Ödeme traten weniger häufig (< 10 % und ≥ 5 %) auf, waren von geringem bis mittlerem Schweregrad, behandelbar und erforderten keine Dosisreduktion.

Unter der Therapie traten hämatologische Toxizitäten, einschließlich Myelosuppression, auf: Thrombozytopenie (18 %), Neutropenie (15 %) und Anämie (8 %). Zu den biochemischen Arzneimittelnebenwirkungen zählen der Anstieg der Alaninaminotransferase (24 %), Hyperbilirubinämie (16 %), Anstieg der Aspartataminotransferase (12 %), Anstieg der Lipase (11 %), Anstieg des Bilirubins im Blut (10 %), Hyperglykämie (4 %), Hypercholesterinämie (3 %) und Hypertriglyzeridämie (< 1 %). Pleura- und Perikardergüsse traten, ungeachtet der Ursache, jeweils bei 2 % bzw. ≤ 1 % der mit zweimal täglich 300 mg Tasigna behandelten Patienten auf. Gastrointestinale Blutungen wurden, ungeachtet der Ursache, bei 3 % dieser Patienten festgestellt.

Die Veränderung des durchschnittlichen zeitgemittelten QTcF-Intervalls im Steady-State betrug 6 msec gegenüber Studienbeginn. Bei keinem Patienten wurde eine absolute QTcF-Zeit von > 500 msec während der Behandlung mit dem Prüfarzneimittel gemessen. Bei < 1 % der Patienten wurde ein Anstieg des QTcF-Intervalls von über 60 msec während der Behandlung mit dem Prüfarzneimittel gegenüber Studienbeginn gemessen. Es wurden keine Fälle von plötzlichem Herztod oder Torsade-de-Pointes-Episoden (vorübergehend oder anhaltend) beobachtet. Eine Abnahme der mittleren linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) im Vergleich zu Studienbeginn wurde zu keinem Zeitpunkt während der Behandlung beobachtet. Kein Patient wies eine LVEF von < 45 % während der Behandlung oder eine absolute Reduktion der LVEF um mehr als 15 % auf.

Zu Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen kam es bei 10 % der Patienten.

Patienten mit CML und Imatinib-Resistenz oder -Unverträglichkeit in der chronischen und akzelerierten Phase
Die nachfolgenden Studienergebnisse basieren auf der Behandlung von 458 Patienten mit Tasigna in einer nicht verblindeten multizentrischen Phase-II-Studie bei CML-Patienten mit Imatinib-Resistenz oder -Unverträglichkeit in der chronischen Phase (n = 321) und in der akzelerierten Phase (n = 137), die mit der empfohlenen Dosierung von 400 mg zweimal täglich behandelt wurden.

Die häufigsten (≥ 10 %) nicht-hämatologischen arzneimittelassoziierten unerwünschten Ereignisse waren Exanthem, Pruritus, Übelkeit, Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen, Erbrechen, Muskelschmerzen, Obstipation und Diarrhö. Die meisten dieser unerwünschten Ereignisse waren von geringem bis mäßigem Schweregrad. Alopezie, Muskelspasmen, verminderter Appetit, Gelenkschmerzen, Bauchschmerzen, Knochenschmerzen, periphere Ödeme, Kraftlosigkeit, Schmerzen im Oberbauch, Hauttrockenheit, Erythem und Gliederschmerzen traten weniger häufig (< 10 % und ≥ 5 %) auf und waren ebenfalls gering- bis mittelgradig (Grad 1 oder 2) ausgeprägt. Zu Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen kam es bei 16 % der Patienten in der chronischen Phase und bei 10 % der Patienten in der akzelerierten Phase.

Unter der Therapie traten hämatologische Nebenwirkungen, einschließlich Myelosuppression, auf: Thrombozytopenie (31 %), Neutropenie (17 %) und Anämie (14 %). Pleura- und Perikardergüsse sowie Komplikationen infolge von Flüssigkeitsretention traten bei < 1 % der mit Tasigna behandelten Patienten auf. Herzversagen wurde bei < 1 % der Patienten beobachtet. Gastrointestinale und ZNS-Blutungen wurden bei 1 % bzw. < 1 % der Patienten festgestellt.

Bei < 1 % der Patienten wurde ein QTcF-Intervall über 500 msec gemessen. Fälle von (vorübergehender oder anhaltender)

Torsade-de-Pointes-Tachykardie traten nicht auf.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
Die Nebenwirkungen sind in Häufigkeitskategorien basierend auf folgender Konvention aufgelistet: 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) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in klinischen Studien mit Tasigna
Alle nicht-hämatologischen Nebenwirkungen (auffällige Laborwerte ausgenommen), die bei mindestens 5 % der Teilnehmer an den klinischen Studien zu Tasigna auftraten, auf denen die Zulassung der Anwendungsgebiete basieren, sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Folgende Nebenwirkungen wurden bei Teilnehmern der klinischen Studien zu Tasigna, auf denen die Zulassung der Anwendungsgebiete basieren, mit einer Häufigkeit unter 5 % beobachtet. Außerdem werden hier auffällige Laborwerte aufgeführt, die als Nebenwirkungen sehr häufig auftraten und nicht in Tabelle 2 enthalten sind. Die Nebenwirkungen werden nach Maßgabe ihrer klinischen Relevanz erfasst.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen:
Häufig: Follikulitis, Infektion der oberen Atemwege (einschließlich Pharyngitis, Nasopharyngitis, Rhinitis).
Gelegentlich: Pneumonie, Harnwegsinfektion, Gastroenteritis, Bronchitis, Herpes-Virus-Infektionen, Candidose (einschließlich Candidose im Mund).
Nicht bekannt: Sepsis, subkutaner Abszess, Analabszess, Furunkel, Fußpilz, Hepatitis-B-Reaktivierung.

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen):
Häufig: Hautpapillome.
Nicht bekannt: Mundpapillome, Paraproteinämie.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:
Häufig: Leukopenie, Eosinophilie, febrile Neutropenie, Panzytopenie, Lymphopenie.
Gelegentlich: Thrombozythämie, Leukozytose.

Tabelle 2 Nicht-hämatologische Nebenwirkungen (≥ 5 % aller Patienten)*

	Neu diagnostizierte CML-CP 300 mg zweimal täglich n = 279			**CML-CP und CML-AP mit Imatinib-Resistenz oder -Unverträglichkeit 400 mg zweimal täglich n = 458**				
	Analyse nach 60 Monaten			**Analyse nach 24 Monaten**				
Systemorganklasse/ Nebenwirkung	**Häufigkeit**	**Alle Schweregrade %**	**Grad 3–4 %**	**Häufigkeit**	**Alle Schweregrade %**	**Grad 3–4 %**	**CML-CP n = 321 Grad 3–4 %**	**CML-AP n = 137 Grad 3–4 %**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Verminderter Appetit**	Häufig	4	0	Häufig	8	< 1	< 1	0
Erkrankungen des Nervensystems								
Kopfschmerzen	Sehr häufig	16	2	Sehr häufig	15	1	2	< 1
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Übelkeit	Sehr häufig	14	< 1	Sehr häufig	20	< 1	< 1	< 1
Obstipation	Häufig	10	0	Sehr häufig	12	< 1	< 1	0
Diarrhö	Häufig	9	< 1	Sehr häufig	11	2	2	< 1
Erbrechen	Häufig	6	0	Sehr häufig	10	< 1	< 1	0
Schmerzen im Oberbauch	Sehr häufig	10	1	Häufig	5	< 1	< 1	0
Bauchschmerzen	Häufig	6	0	Häufig	6	< 1	< 1	< 1
Verdauungsstörungen	Häufig	5	0	Häufig	3	0	0	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes								
Exanthem	Sehr häufig	33	< 1	Sehr häufig	28	1	2	0
Pruritus	Sehr häufig	18	< 1	Sehr häufig	24	< 1	< 1	0
Alopezie	Sehr häufig	10	0	Häufig	9	0	0	0
Hauttrockenheit	Häufig	10	0	Häufig	5	0	0	0
Erythem	Häufig	3	0	Häufig	5	< 1	< 1	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen								
Myalgie	Sehr häufig	10	< 1	Sehr häufig	10	< 1	< 1	< 1
Muskelspasmen	Häufig	9	0	Häufig	8	< 1	< 1	0
Arthralgie	Häufig	8	< 1	Häufig	7	< 1	1	0
Knochenschmerzen	Häufig	4	0	Häufig	6	< 1	< 1	0
Schmerzen in den Extremitäten	Häufig	5	< 1	Häufig	5	< 1	< 1	< 1
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Müdigkeit	Sehr häufig	12	0	Sehr häufig	17	1	1	< 1
Asthenie	Häufig	9	< 1	Häufig	6	< 1	0	< 1
Peripheres Ödem	Häufig	5	0	Häufig	6	0	0	0

*: Die in dieser Tabelle dargestellten Prozentangaben sind auf ganze Zahlen gerundet. Es werden Prozentangaben mit einer Dezimalstelle Genauigkeit verwendet, um Nebenwirkungen mit einer Häufigkeit von mindestens 5 % zu identifizieren und diese anhand von Häufigkeitskategorien zu klassifizieren.
**: Schließt den bevorzugten Begriff „Appetitlosigkeit“ mit ein.

Erkrankungen des Immunsystems:
Nicht bekannt: Überempfindlichkeit.

Endokrine Erkrankungen:
Gelegentlich: Hyperthyreose, Hypothyreose.
Nicht bekannt: sekundärer Hyperparathyreoidismus, Thyreoiditis.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:
Sehr häufig: Hypophosphatämie (einschließlich erniedrigter Phosphorwerte im Blut).
Häufig: Elektrolytstörungen (einschließlich Hypomagnesiämie, Hyperkaliämie, Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypokalzämie, Hyperkalzämie, Hyperphosphatämie), Diabetes mellitus, Hyperglykämie, Hypercholesterinämie, Hyperlipidämie, Hypertriglyzeridämie.
Gelegentlich: Dehydratation, gesteigerter Appetit, Gicht, Dyslipidämie.
Nicht bekannt: Hyperurikämie, Hypoglykämie.

Psychiatrische Erkrankungen:
Häufig: Depression, Insomnie, Angst.
Nicht bekannt: Orientierungsstörungen, Verwirrtheitszustand, Amnesie, Dysphorie.

Erkrankungen des Nervensystems:
Häufig: Benommenheit, periphere Neuropathie, Hypoästhesie, Parästhesien.
Gelegentlich: intrakranielle Blutungen, ischämischer Schlaganfall, transitorisch ischämische Attacke, zerebraler Infarkt, Migräne, Bewusstseinsverlust (einschließlich Synkopen), Tremor, Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit, Hyperästhesie.
Nicht bekannt: zerebrovaskuläre Störung, Hirnödem, Optikusneuritis, Lethargie, Dysästhesie, Restless-Legs-Syndrom.

Augenerkrankungen:
Häufig: Augenblutungen, periorbitales Ödem, Augenjucken, Konjunktivitis, trockene Augen (einschließlich Xerophthalmie).
Gelegentlich: Sehstörung, verschwommenes Sehen, Bindehautblutungen, verminderte Sehschärfe, Lidödem, Photopsie, Hyperämie (skleral, konjunktival, okular), Augenreizung.
Nicht bekannt: Papillenödem, Chorioretinopathie, Doppeltsehen, Photophobie, Augenschwellung, Blepharitis, Augenschmerzen, allergische Konjunktivitis, Erkrankungen der Augenoberfläche.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:
Häufig: Schwindel.
Nicht bekannt: vermindertes Hörvermögen, Ohrenschmerzen, Tinnitus.

Herzerkrankungen:
Häufig: Angina pectoris, Arrhythmien (einschließlich AV-Block, Herzflattern, Extrasystolen, Tachykardie, Vorhofflimmern, Bradykardie), Palpitationen, QT-Zeit im Elektrokardiogramm verlängert.
Gelegentlich: Herzversagen, Myokardinfarkt, koronare Herzkrankheit, Herzgeräusche, Perikarderguss, Zyanose.
Nicht bekannt: ventrikuläre Dysfunktion, Perikarditis, verminderte Ejektionsfraktion.

Gefäßerkrankungen:
Häufig: Hypertonie, Hitzegefühl/Hautröte, periphere arterielle Stenose.
Gelegentlich: hypertone Krise, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Claudicatio intermittens, arterielle Stenose der Extremitäten, Hämatom, Arteriosklerose.
Nicht bekannt: hämorrhagischer Schock, Hypotonie, Thrombose.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:
Häufig: Dyspnoe, Belastungsdyspnoe, Epistaxis, Husten, Dysphonie.
Gelegentlich: Lungenödem, Pleuraerguss, interstitielle Lungenkrankheit, Pleuraschmerzen, Pleuritis, pharyngolaryngeale Schmerzen, Halsreizung.
Nicht bekannt: pulmonale Hypertonie, Keuchen, oropharyngealer Schmerz.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:
Häufig: Pankreatitis, Magenbeschwerden, Magenaufblähung, Dysgeusie, Flatulenz.
Gelegentlich: gastrointestinale Blutungen, Meläna, Ulzeration im Mund, gastroösophagealer Reflux, Stomatitis, Ösophagusschmerzen, Mundtrockenheit, Gastritis, Zahnsensibilität.
Nicht bekannt: Perforation eines Magen-Darm-Ulkus, retroperitoneale Blutungen, Hämatemesis, Ulcus ventriculi, ulzerierende Ösophagitis, Subileus, Enterokolitis, Hämorrhoiden, Hiatushernie, Rektalblutungen, Gingivitis.

Leber- und Gallenerkrankungen:
Sehr häufig: Hyperbilirubinämie (einschließlich erhöhter Bilirubinwerte im Blut).
Häufig: Leberfunktionsstörung.
Gelegentlich: Hepatotoxizität, toxische Hepatitis, Ikterus.
Nicht bekannt: Cholestase, Hepatomegalie.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:
Häufig: nächtliche Schweißausbrüche, Ekzem, Urtikaria, Hyperhidrose, Kontusion, Akne, Dermatitis (einschließlich allergische, exfoliative und akneähnliche).
Gelegentlich: exfoliatives Exanthem, Arzneimittelexanthem, Hautschmerzen, Ekchymose, Schwellungen im Gesicht.
Nicht bekannt: Erythema multiforme, Erythema nodosum, Hautulkus, palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom, Petechien, Photosensitivität, Blasenbildung, dermale Zysten, Talgdrüsenhyperplasie, Hautatrophie, Hautverfärbungen, schuppende Haut, Hyperpigmentierung, Hypertrophie der Haut, Hyperkeratose, Psoriasis.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:
Häufig: muskuloskelettale Schmerzen im Brustraum, muskuloskelettale Schmerzen, Rückenschmerzen, Flankenschmerzen, Nackenschmerzen, Muskelschwäche.
Gelegentlich: muskuloskelettale Steifheit, Gelenkschwellungen.
Nicht bekannt: Arthritis.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:
Häufig: Pollakisurie.
Gelegentlich: Dysurie, verstärkter Harndrang, Nykturie.
Nicht bekannt: Niereninsuffizienz, Hämaturie, Harninkontinenz, Verfärbung des Harns.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:
Gelegentlich: Brustschmerzen, Gynäkomastie, Erektionsstörungen.
Nicht bekannt: Brustverhärtung, Menorrhagie, Anschwellen der Brustwarzen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:
Häufig: Schmerzen im Brustraum (einschließlich nicht-kardialer Brustschmerz), Schmerzen, Fieber, Beschwerden im Brustbereich, Unwohlsein.
Gelegentlich: Gesichtsödem, Stauungsödem, Influenza-ähnliches Krankheitsbild, Schüttelfrost, Gefühl der Körpertemperaturänderung (einschließlich Hitze- und Kältegefühl).
Nicht bekannt: lokalisierte Ödeme.

Untersuchungen:
Sehr häufig: Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Lipase erhöht, Lipoprotein-Cholesterin (einschließlich Low Density und High Density) erhöht, Gesamtcholesterin erhöht, Triglyzeride erhöht.
Häufig: Hämoglobin erniedrigt, Blutamylase erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Gammaglutamyltransferase erhöht, Blutkreatininkinase erhöht, Gewichtsabnahme, Gewichtszunahme, Blut-Insulin erhöht, Globuline erniedrigt.
Gelegentlich: Blutlaktatdehydrogenase erhöht, Blutzucker erniedrigt, Blutharnstoff erhöht.
Nicht bekannt: Troponin erhöht, freies Bilirubin im Blut erhöht, Blut-Insulin erniedrigt, Insulin-C-Peptid erniedrigt, Parathyroidhormon im Blut erhöht.

Klinisch relevante oder starke Anomalien von hämatologischen oder biochemischen Routine-Laborwerten sind in Tabelle 3 auf Seite 8 aufgeführt.

Absetzen der Behandlung bei Ph+-CML-Patienten in der chronischen Phase, die eine anhaltende tiefe molekulare Remission erreicht haben
Im Rahmen eines Versuchs eine therapiefreie Remission (*Treatment-free Remission*, TFR) zu erreichen, können bei den Patienten nach dem Absetzen der Tasigna-Therapie häufiger als vor dem Absetzen der Behandlung muskuloskelettale Symptome auftreten, wie z. B. Myalgie, Schmerzen in den Extremitäten, Arthralgie, Knochenschmerzen, Schmerzen an der Wirbelsäule oder muskuloskelettale Schmerzen.

In einer klinischen Phase-II-Studie an Patienten mit neu diagnostizierter Ph+-CML in der chronischen Phase (n = 190) wurden innerhalb eines Jahres nach dem Absetzen von Tasigna bei 24,7 % der Teilnehmer muskuloskelettale Symptome beobachtet, während diese im Jahr zuvor unter der Behandlung mit Tasigna bei 16,3 % auftraten.

In einer klinischen Phase-II-Studie an Patienten mit Ph+-CML in der chronischen Phase unter Behandlung mit Tasigna und bei Vorbehandlung mit Imatinib (n = 126) wurden innerhalb eines Jahres nach dem Absetzen bei 42,1 % der Teilnehmer muskuloskelettale Symptome beobachtet, während diese im Jahr zuvor unter der Behandlung mit Tasigna bei 14,3 % auftraten.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
Plötzlicher Herztod
In klinischen Studien und/oder „compassionate use"-Programmen mit Tasigna wurde

Tabelle 3 Laborwert-Anomalien Grad 3–4*

	Neu diagnostizierte CML-CP 300 mg zweimal täglich	CML-CP und CML-AP mit Imatinib-Resistenz oder -Unverträglichkeit 400 mg zweimal täglich	
	n = 279 (%)	CML-CP n = 321 (%)	CML-AP n = 137 (%)
Hämatologische Parameter			
Myelosuppression			
– Neutropenie	12	31	42
– Thrombozytopenie	10	30	42
– Anämie	4	11	27
Biochemische Parameter			
– Kreatinin erhöht	0	1	< 1
– Lipase erhöht	9	18	18
– SGOT (ASAT) erhöht	1	3	2
– SGPT (ALAT) erhöht	4	4	4
– Hypophosphatämie	7	17	15
– Gesamtbilirubin erhöht	4	7	9
– Glukose erhöht	7	12	6
– Gesamtcholesterin erhöht	0	**	**
– Triglyzeride erhöht	0	**	**

* Es werden Prozentangaben mit einer Dezimalstelle Genauigkeit verwendet und für die Darstellung in dieser Tabelle auf ganze Zahlen gerundet.
** Die Parameter wurden nicht erhoben.

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).

Erfahrungen nach der Markteinführung
Die folgenden Nebenwirkungen beruhen auf den Erfahrungen mit Tasigna nach der Markteinführung und stammen aus Meldungen von Spontanberichten, Fallberichten aus der Literatur, aus Expanded-Access-Programmen und klinischen Studien (andere Studien als die weltweiten Zulassungsstudien). Da die gemeldeten Nebenwirkungen aus einer Population unbekannter Größe spontan berichtet wurden, ist es nicht immer möglich, deren Häufigkeit verlässlich abzuschätzen oder einen kausalen Zusammenhang mit der Einnahme von Nilotinib herzustellen.

Häufigkeit selten: Es wurde über Fälle von Tumor-Lyse-Syndrom bei Patienten berichtet, die mit Tasigna behandelt wurden.

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 Tasigna-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, Proteinkinase-Inhibitoren; ATC-Code: L01XE08

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.

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).

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

BCR-ABL	PDGFR	KIT
20	69	210

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 Mona-

Tabelle 5 MMR-Rate

	Tasigna 300 mg zweimal täglich n = 282 (%)	Tasigna 400 mg zweimal täglich n = 281 (%)	Imatinib 400 mg einmal täglich n = 283 (%)
MMR zum Zeitpunkt 12 Monate			
Ansprechen (95 %-KI)	44,3[1] (38,4; 50,3)	42,7[1] (36,8; 48,7)	22,3 (17,6; 27,6)
MMR zum Zeitpunkt 24 Monate			
Ansprechen (95 %-KI)	61,7[1] (55,8; 67,4)	59,1[1] (53,1; 64,9)	37,5 (31,8; 43,4)
MMR zum Zeitpunkt 36 Monate[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 zum Zeitpunkt 48 Monate[3]			
Ansprechen (95 %-KI)	59,9[1] (54,0; 65,7)	55,2 (49,1; 61,1)	43,8 (38,0; 49,8)
MMR zum Zeitpunkt 60 Monate[4]			
Ansprechen (95 %-KI)	62,8 (56,8; 68,4)	61,2 (55,2; 66,9)	49,1 (43,2; 55,1)
MMR zum Zeitpunkt 72 Monate[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.

te 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 zum Zeitpunkt von 12, 24, 36, 48, 60 und 72 Monaten sind in Tabelle 5 dargestellt.

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 auf Seite 10).

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 91 % (234/258) der Patienten unter Nilotinib 300 mg zweimal täglich BCR-ABL-Werte von ≤ 10 % zum Behandlungszeitpunkt von 3 Monaten verglichen mit 67 % (176/264) der Patienten unter Imatinib 400 mg einmal täglich. Patienten mit BCR-ABL-Werten von ≤ 10 % zum Behandlungszeitpunkt von 3 Monaten zeigen ein höheres Gesamtüberleben zum Zeitpunkt von 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 auf Seite 10 dargestellt. Der Anteil der Patienten, die ein molekulares Ansprechen von ≤ 0,01 % und ≤ 0,0032 % nach IS nach unterschiedlichen Zeitpunkten hatten, ist in Abbildung 2 auf Seite 10 und Abbildung 3 auf Seite 11 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.

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.

Abbildung 1 Kumulative Inzidenz der MMR

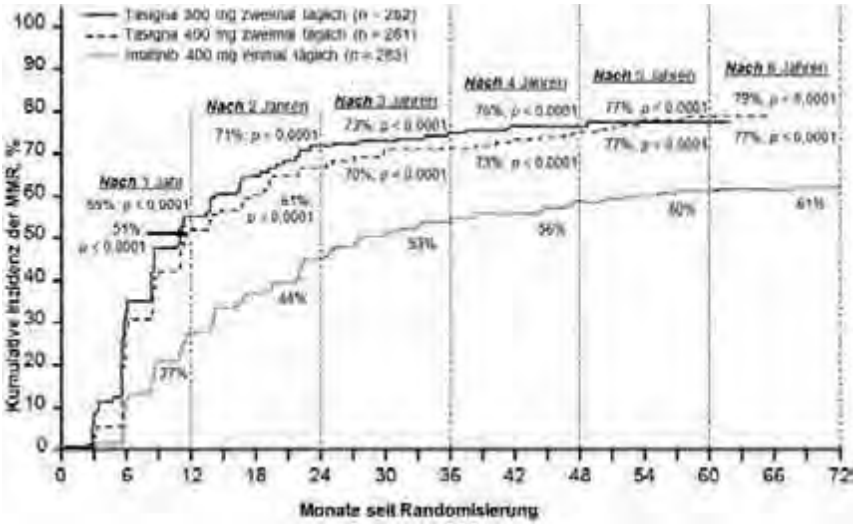
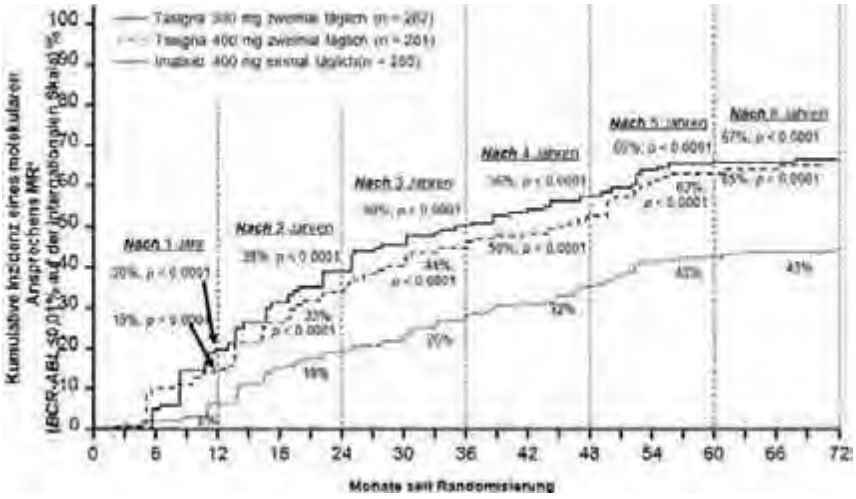


Tabelle 6 Anteil der Patienten mit einem molekularen Ansprechen von ≤ 0,01 % (4-Log-Reduktion) und ≤ 0,0032 % (4,5-Log-Reduktion)

	Tasigna 300 mg zweimal täglich n = 282 (%)		Tasigna 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 %**
Zum Zeitpunkt von 12 Monaten	11,7	4,3	8,5	4,6	3,9	0,4
Zum Zeitpunkt von 24 Monaten	24,5	12,4	22,1	7,8	10,2	2,8
Zum Zeitpunkt von 36 Monaten	29,4	13,8	23,8	12,1	14,1	8,1
Zum Zeitpunkt von 48 Monaten	33,0	16,3	29,9	17,1	19,8	10,2
Zum Zeitpunkt von 60 Monaten	47,9	32,3	43,4	29,5	31,1	19,8
Zum Zeitpunkt von 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)



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 auf Seite 11).

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.

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 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

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

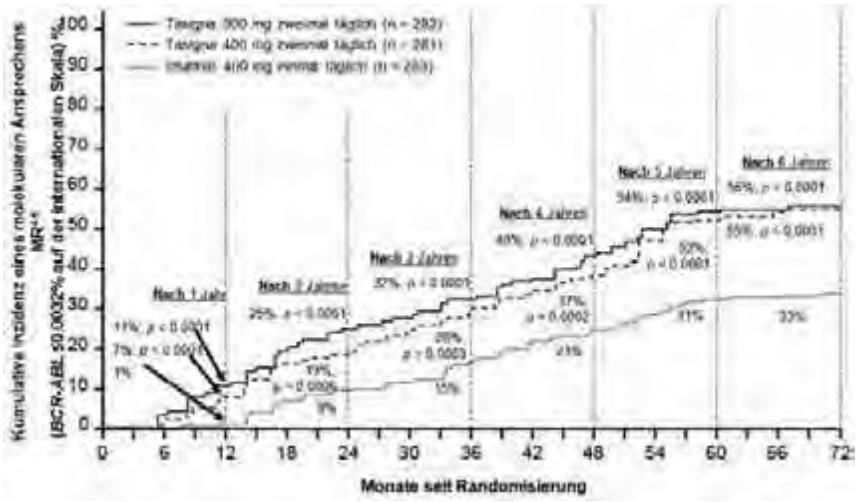


Tabelle 7 Beste komplette zytogenetische Remissionsrate (CCyR)

	Tasigna (Nilotinib) 300 mg zweimal täglich n = 282 (%)	Tasigna (Nilotinib) 400 mg zweimal täglich n = 281 (%)	Glivec (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 Tasigna-Exposition

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

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 zum Zeitpunkt von 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 zum Zeitpunkt von 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 Tasigna bei 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). Tasigna 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.

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 auf Seite 12). 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.

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 eine MCyR innerhalb von 3 Monaten (Median 2,8 Monate) nach Beginn der Tasigna-Therapie und sprechen nachhaltig darauf an. Die mediane Zeit, um eine CCyR zu erreichen, betrug etwas über 3 Monate

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 Knochenmarktransplantation	7 %	8 %

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

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.

(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 Tasigna 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.

Wirksamkeitsdaten zu Patienten mit CML-BC liegen noch nicht vor. Die Phase-II-Studie umfasste auch separate Behandlungsarme zur Untersuchung von Tasigna 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 Tasigna 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. Tasigna erwies sich bei Patienten mit mehreren Imatinib-resistenten BCR-ABL-Mutationen als wirksam, ausgenommen T315I.

Absetzen der Behandlung bei Ph+-CML-Patienten in der chronischen Phase, die mit Tasigna 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 therapiefreien Remission (*Treatment-free Remission*, 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 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 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). Von den 190 Patienten, die in die TFR-Phase eintraten, befanden sich 98 Patienten (51,6 % [95%-KI: 44,2; 58,9]) nach 48 Wochen in MMR.

88 Patienten (46,3 %) brachen die TFR-Phase aufgrund eines MMR-Verlusts ab, 1 Patient (0,5 %) starb aus unbekanntem Grund und bei 1 (0,5 %) und 3 (1,6 %) Patienten erfolgte der Abbruch aufgrund der Entscheidung des Arztes bzw. des Patienten. Von diesen 88 Patienten nahmen 86 Patienten die Behandlung mit Nilotinib wieder auf und 2 Patienten brachen die Studie endgültig ab. Bei 85 dieser 86 Patienten (98,8 %) trat wieder eine MMR ein (ein Patient entschied selbst, die Studie dauerhaft zu beenden) und bei 76 Patienten (88,4 %) lag am Stichtag für die Datenauswertung wieder eine MR4,5 vor.

Die mittels der Kaplan-Meier-Methode (KM) geschätzte mediane Zeit unter der Behandlung mit Nilotinib bis zum Wiedererlangen einer MMR und MR4,5 betrug 7,9 Wochen (95%-KI: 5,1; 8,0) bzw. 13,1 Wochen (95%-KI: 12,3; 15,7). Die KM-geschätzten MMR- und MR4,5-Raten 24 Wochen nach Wiederaufnahme der Behandlung lagen bei 98,8 % (95%-KI: 94,2; 99,9) bzw. 90,9 % (95%-KI: 83,2; 96,0).

Das mittels KM geschätzte mediane therapiefreie Überleben (*treatment-free survival*, TFS) wurde noch nicht erreicht (Abbildung 4

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

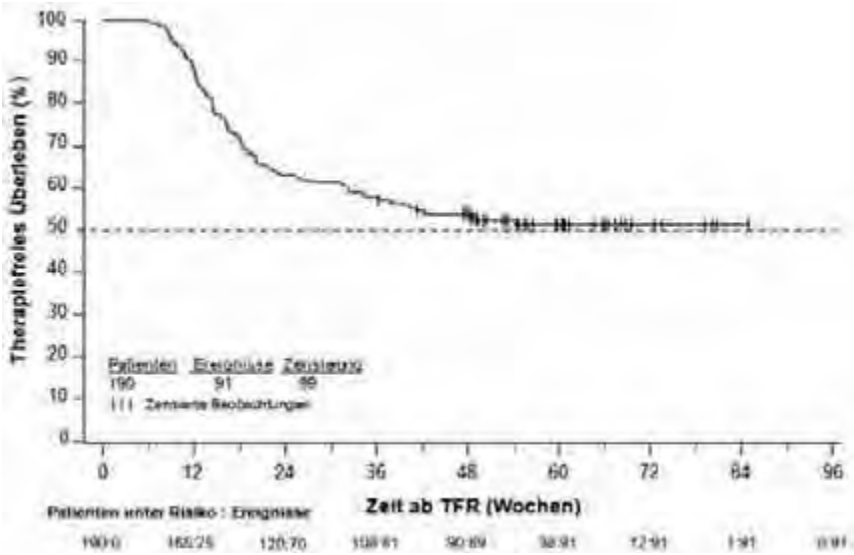
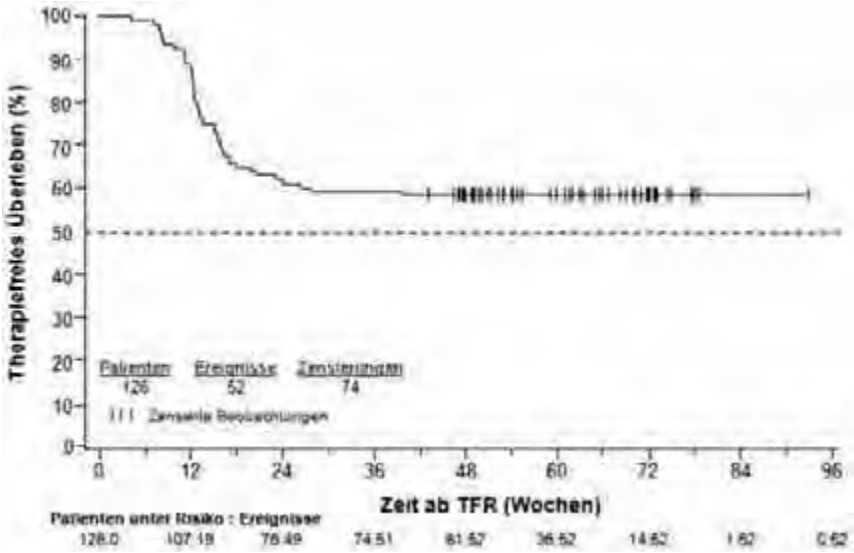


Abbildung 5 Kaplan-Meier-Schätzung des therapiefreien Überlebens nach Beginn der TFR (Gesamtpopulation [*Full Analysis Set*])



siehe oben); bei 99 von 190 Patienten (52,1 %) ist kein TFS-Ereignis eingetreten.

Absetzen der Behandlung bei 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. Von den 126 Patienten, die in die TFR-Phase eintraten, kam es bei 73 Patienten (57,9 %, [95%-KI: 48,8; 66,7]) zu keinem Verlust der MMR, keinem bestätigten Verlust einer MR4 und zu keiner Wiederaufnahme der Behandlung mit Nilotinib innerhalb von 48 Wochen.

Von den 53 Patienten, welche die TFR-Phase aufgrund eines bestätigten Verlusts einer MR4 oder eines Verlusts der MMR abgebrochen haben, nahmen 51 Patienten die Behandlung mit Nilotinib wieder auf und 2 Patienten brachen die Studie ab. Bei 48 dieser 51 Patienten (94,1 %) trat wieder eine MR4 ein und bei 47 Patienten (92,2 %) lag am Stichtag für die Datenauswertung wieder eine MR4,5 vor.

Die mittels der Kaplan-Meier-Methode (KM) geschätzte mediane Zeit unter der Behandlung mit Nilotinib bis zum Wiedererlangen einer MR4 und MR4,5 betrug 12,0 Wochen (95%-KI: 8,3; 12,7) bzw. 13,1 Wochen (95%-KI: 12,4; 16,1). Die KM-geschätzten MR4- und MR4,5-Raten 48 Wochen nach Wiederaufnahme der Behandlung lagen bei 100,0 % (95%-KI: nicht geschätzt) bzw. 94,8 % (95%-KI: 85,1; 99,0).

Das mediane therapiefreie Überleben (*treatment-free survival*, TFS) wurde noch nicht erreicht (Abbildung 5); bei 74 von 126 Patienten (58,7 %) ist kein TFS-Ereignis eingetreten.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Tasigna eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren in der Behandlung der Philadelphia-Chromosom-positiven chronischen myeloischen Leukämie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

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 Tasigna in Verbindung mit Nahrung eingenommen wird. Durch Gabe von Tasigna 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.

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.

Bioverfügbarkeits-/Bioäquivalenz-Studien
Die einmalige Gabe von 400 mg Nilotinib in Form von 2 Hartkapseln zu je 200 mg, wobei der Inhalt jeder Hartkapsel mit einem Teelöffel Apfelmus vermischt wurde, war bioäquivalent mit der einmaligen Gabe von 2 intakten Hartkapseln zu 200 mg.

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.

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 Langzeit-Toxizität 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.

Gentoxizitätsstudien 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.

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).

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.

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.

Es wurden keine Effekte 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 Dosierung für den Menschen entspricht.

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

Inhalt der Hartkapsel
Lactose-Monohydrat
Crospovidon
Poloxamer 188
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat

Hülle der Hartkapsel
Gelatine
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H_2O (E172)

Druckfarbe
Schellack (E904)
Eisen(III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Alu- und PA/Alu/PVC/Alu-Blisterpackung.

Tasigna ist in folgenden Packungsgrößen erhältlich:
- Einzelpackungen mit 28 Hartkapseln in einem Wallet.
- Einzelpackungen mit 28 Hartkapseln (7 Eintages-Blisterpackungen, von denen jede 4 Hartkapseln enthält) oder mit 40 Hartkapseln (5 Blisterpackungen, von denen jede 8 Hartkapseln enthält).
- Bündelpackungen mit 112 (4 Wallets mit 28) Hartkapseln.
- Bündelpackungen mit 112 (4 Packungen mit 28) Hartkapseln, mit 120 (3 Packungen mit 40) Hartkapseln oder mit 392 (14 Packungen mit 28) 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

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/07/422/001 – 004
EU/1/07/422/007 – 008
EU/1/07/422/011 – 012
EU/1/07/422/014

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
19. November 2007
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. November 2012

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2017

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Novartis Pharma GmbH
90327 Nürnberg

Hausadresse:
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0
Telefax: (09 11) 273-12 653
Internet/E-Mail: www.novartis.de

Info-Service:
Telefon: (0 18 02) 23 23 00 (0,06 € pro Anruf aus dem deutschen Festnetz; max. 0,42 € pro Minute aus dem deutschen Mobilfunknetz)
Telefax: (09 11) 273-12 160

13. WEITERE INFORMATIONEN

Im Rahmen des Risk Management Plans stehen für dieses Arzneimittel weitere behördlich genehmigte Informationsmaterialien zur Risikominimierung zur Verfügung. Diese können beim Novartis Pharma Info-Service (siehe Abschnitt 12) angefordert oder von der Website www.novartis.de/tasigna-rm heruntergeladen werden.

NOVARTIS

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

Novartis Pharma Tasigna® 150 mg Hartkapseln

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tasigna® 150 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Hartkapsel enthält 150 mg Nilotinib (als Hydrochlorid 1 H_2O).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Eine Hartkapsel enthält 117,08 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Weißes bis gelbliches Pulver in einer roten, nicht transparenten Gelatine-Hartkapsel der Größe 1 mit schwarzem axialem Aufdruck „NVR/BCR".

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Tasigna ist angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom positiver chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase.

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 empfohlene Dosierung von Tasigna beträgt 300 mg zweimal täglich. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie der Patient daraus therapeutischen Nutzen zieht.

Für eine Dosierung von 400 mg einmal täglich (siehe unter Anpassung oder Änderung der Dosierung) sind 200 mg Hartkapseln erhältlich.

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

Patienten mit Philadelphia-Chromosom positiver CML in der chronischen Phase, die mit Tasigna als Erstlinientherapie behandelt wurden und die eine anhaltende tiefe molekulare Remission (MR4,5) erreicht haben
Bei geeigneten Patienten mit Philadelphia-Chromosom positiver (Ph+) CML in der chronischen Phase, die über mindestens 3 Jahre mit 300 mg Tasigna 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 Tasigna 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 Tasigna 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 Tasigna 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 Tasigna beginnen, sollten die BCR-ABL-Transkriptmengen bis zur erneuten Bestätigung einer MMR 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 Tasigna-Therapie oder eine Dosisreduktion erforderlich machen (siehe Tabelle 1).

Wenn klinisch signifikante, mittelschwere oder schwere nicht-hämatologische Toxizitätsanzeichen auftreten, ist ebenfalls die Einnahme zu unterbrechen. Sobald die Toxizitätsanzeichen abgeklungen sind, kann die Therapie mit 400 mg einmal täglich fortgesetzt werden. Wenn es klinisch angemessen ist, sollte erwogen werden, die Dosierung wieder auf 300 mg zweimal täglich zu steigern.

Tabelle 1 Dosisanpassung bei Neutropenie und Thrombozytopenie

300 mg zweimal täglich bei neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase	ANZ* < 1,0 × 10^9/l und/oder Thrombozytenzahl < 50 × 10^9/l	1. Die Behandlung mit Tasigna 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 bzw. Thrombozyten > 50 × 10^9/l sind. 3. Bei anhaltend niedrigen Werten evtl. Dosisreduktion auf 400 mg einmal täglich erforderlich.

* ANZ = absolute Neutrophilenzahl

Erhöhte Serumlipasen: Bei Grad-3–4-Erhöhungen sollte die Dosierung auf 400 mg einmal täglich herabgesetzt oder die Therapie unterbrochen 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 die Dosierung auf 400 mg einmal täglich herabgesetzt oder die Therapie unterbrochen werden. Bilirubin und die Lebertransaminasenwerte sollten monatlich oder wie klinisch angezeigt kontrolliert werden.

Besondere Patientengruppen
Ältere Personen
Rund 12 % der Teilnehmer an der klinischen Studie 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 Tasigna wurde über einen Anstieg der Gesamtserumcholesterinwerte berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Die Blutfettwerte sollten vor Beginn der Therapie mit Tasigna bestimmt werden und in den Monaten 3 und 6 nach Beginn der Therapie und mindestens jährlich während der Dauertherapie untersucht werden.

Mai 2017 MS 05/17 V 022

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

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tasigna bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.1). Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen wird deshalb aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit nicht empfohlen.

Art der Anwendung
Tasigna 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, die keine Hartkapseln schlucken können, kann der Inhalt der Hartkapsel mit einem Teelöffel Apfelmus (püriertem Apfel) vermischt werden und sollte sofort eingenommen werden. Es darf nicht mehr als ein Teelöffel Apfelmus und kein anderes Nahrungsmittel als Apfelmus verwendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

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 Tasigna ist mit Thrombozytopenie, Neutropenie und Anämie assoziiert (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria Grad 3–4). 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 Tasigna oder eine Dosisreduktion beherrscht (siehe Abschnitt 4.2).

QT-Verlängerung
Für Tasigna wurde gezeigt, dass es 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 Gleichgewichtszustand 6 msec gegenüber Studienbeginn. Bei keinem Patienten wurde eine QTcF-Zeit von > 480 msec gemessen. Es 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 QT-Verlängerung besitzen, 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.

Tasigna 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 Tasigna wird ein Basis-EKG wie klinisch angezeigt empfohlen. Vor der Einnahme von Tasigna 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, die Tasigna erhielten, 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 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 Tasigna gemäß der 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 Tasigna 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 Tasigna 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 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 Be-

handlung erwogen werden. Die Patienten müssen typische BCR-ABL-Transkripte aufweisen, damit nach Absetzen der Behandlung mit Tasigna 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 (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) 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)) 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 Tasigna 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 Tasigna 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 der lokalen Standards und Behandlungsleitlinien durchgeführt werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln
Die Gabe von Tasigna 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 Einnahme von Tasigna 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 Tasigna 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 Tasigna 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. Tasigna 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. Bei Patienten, die keine Hartkapseln schlucken können, kann der Inhalt jeder Hartkapsel mit einem Teelöffel Apfelmus vermischt werden und sollte sofort eingenommen werden. Es darf nicht mehr als ein Teelöffel Apfelmus und kein anderes Nahrungsmittel als Apfelmus verwendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

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 Tasigna 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 Tasigna die Korrektur einer klinisch relevanten Dehydratation und die Behandlung hoher Harnsäurespiegel empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wenn es klinisch angezeigt ist, kann Tasigna 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 und 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 Tasigna 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 Tasigna-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 Tasigna nicht zu einer Änderung der Pharmakokinetik von Nilotinib. Folglich könnte, falls notwendig, ein Antazidum ungefähr 2 Stunden vor oder ungefähr 2 Stunden nach der Tasigna-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.

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 Tasigna 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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter
Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und bis zu 2 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Tasigna 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). Tasigna 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 Tasigna 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). Ein Risiko für das Neugeborene/gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Tasigna soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

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

Patienten, bei denen Schwindel, Müdigkeit, Sehstörungen oder andere Nebenwirkungen mit möglichen Auswirkungen auf die Sicherheit im Straßenverkehr und beim sicheren Bedienen von Maschinen auftreten, sollten diese Tätigkeiten unterlassen, solange die Nebenwirkungen anhalten (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die nachfolgenden Studienergebnisse basieren auf einer Gesamtzahl von 279 Patienten aus einer randomisierten Phase-III-Studie an Patienten mit neu diagnostizierter Ph-positiver CML in der chronischen Phase, die mit zweimal täglich 300 mg Nilotinib behandelt wurden. Sicherheitsdaten aus einer Studie zum Absetzen der Behandlung mit Tasigna bei CML-Patienten, die mit Tasigna als Erstlinientherapie behandelt wurden, stehen ebenfalls zur Verfügung.

Die mediane Expositionszeit betrug 60,5 Monate (Bereich: 0,1 – 70,8 Monate).

Die häufigsten (≥ 10 %) nicht-hämatologischen Nebenwirkungen waren Exanthem, Pruritus, Kopfschmerzen, Übelkeit, Müdigkeit, Alopezie, Myalgie und Schmerzen im Oberbauch. Die meisten dieser Nebenwirkungen waren von geringem bis mittlerem Schweregrad. Obstipation, Hauttrockenheit, Asthenie, Muskelspasmen, Diarrhö, Arthralgie, Bauchschmerzen, Erbrechen und peri-

phere Ödeme traten weniger häufig (< 10 % und ≥ 5 %) auf, waren von geringem bis mittlerem Schweregrad, behandelbar und erforderten keine Dosisreduktion.

Unter der Therapie traten hämatologische Toxizitäten, einschließlich Myelosuppression, auf: Thrombozytopenie (18 %), Neutropenie (15 %) und Anämie (8 %). Zu den biochemischen Arzneimittelnebenwirkungen zählen der Anstieg der Alaninaminotransferase (24 %), Hyperbilirubinämie (16 %), Anstieg der Aspartataminotransferase (12 %), Anstieg der Lipase (11 %), Anstieg des Bilirubins im Blut (10 %), Hyperglykämie (4 %), Hypercholesterinämie (3 %) und Hypertriglyzeridämie (< 1 %). Pleura- und Perikardergüsse traten, ungeachtet der Ursache, jeweils bei 2 % bzw. ≤ 1 % der mit zweimal täglich 300 mg Tasigna behandelten Patienten auf. Gastrointestinale Blutungen wurden, ungeachtet der Ursache, bei 3 % dieser Patienten festgestellt.

Die Veränderung des durchschnittlichen zeitgemittelten QTcF-Intervalls im Steady-State betrug 6 msec gegenüber Studienbeginn. Bei keinem Patienten wurde eine absolute QTcF-Zeit von > 500 msec während der Behandlung mit dem Prüfarzneimittel gemessen. Bei < 1 % der Patienten wurde ein Anstieg des QTcF-Intervalls von über 60 msec während der Behandlung mit dem Prüfarzneimittel gegenüber Studienbeginn gemessen. Es wurden keine Fälle von plötzlichem Herztod oder Torsade-de-Pointes-Episoden (vorübergehend oder anhaltend) beobachtet. Eine Abnahme der mittleren linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) im Vergleich zu Studienbeginn wurde zu keinem Zeitpunkt während der Behandlung beobachtet. Kein Patient wies eine LVEF von < 45 % während der Behandlung oder eine absolute Reduktion der LVEF um mehr als 15 % auf.

Zu Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen kam es bei 10 % der Patienten.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind in Häufigkeitskategorien basierend auf folgender Konvention aufgelistet: 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) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in klinischen Studien mit Tasigna

Alle nicht-hämatologischen Nebenwirkungen (auffällige Laborwerte ausgenommen), die bei mindestens 5 % der Patienten, die in der randomisierten Phase-III-Studie mit zweimal täglich 300 mg Nilotinib behandelt wurden, auftraten, sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Folgende Nebenwirkungen wurden in der Phase-III-Studie mit Tasigna mit einer Häufigkeit unter 5 % beobachtet. Außerdem werden hier auffällige Laborwerte aufgeführt, die sehr häufig auftraten (≥ 1/10) und nicht in Tabelle 2 enthalten sind. Die Nebenwirkungen werden nach Maßgabe ihrer klinischen Relevanz erfasst und innerhalb ihrer Kategorie in absteigender Reihenfolge ihrer Schwere nach folgender Konvention aufgeführt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), nicht bekannt (Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 2 Nicht-hämatologische Nebenwirkungen (≥ 5 % aller Patienten)*

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung	Alle Schweregrade %	Grad 3–4 %
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen	16	2
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit	14	< 1
	Sehr häufig	Schmerzen im Oberbauch	10	1
	Häufig	Obstipation	10	0
	Häufig	Diarrhö	9	< 1
	Häufig	Bauchschmerzen	6	0
	Häufig	Erbrechen	6	0
	Häufig	Verdauungsstörungen	5	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Exanthem	33	< 1
	Sehr häufig	Pruritus	18	< 1
	Sehr häufig	Alopezie	10	0
	Häufig	Hauttrockenheit	10	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Myalgie	10	< 1
	Häufig	Muskelspasmen	9	0
	Häufig	Arthralgie	8	< 1
	Häufig	Gliederschmerzen	5	< 1
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Müdigkeit	12	0
	Häufig	Asthenie	9	< 1
	Häufig	Peripheres Ödem	5	< 1

*: Die in dieser Tabelle dargestellten Prozentangaben sind auf ganze Zahlen gerundet. Es werden Prozentangaben mit einer Dezimalstelle Genauigkeit verwendet, um Nebenwirkungen mit einer Häufigkeit von mindestens 5 % zu identifizieren und diese anhand von Häufigkeitskategorien zu klassifizieren.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen:

Häufig: Follikulitis, Infektion der oberen Atemwege (einschließlich Pharyngitis, Nasopharyngitis, Rhinitis)

Nicht bekannt: Herpes-Virus-Infektionen, Candidose im Mund, subkutaner Abszess, Analabszess, Fußpilz, Hepatitis-B-Reaktivierung.

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen):

Häufig: Hautpapillome

Nicht bekannt: Mundpapillome, Paraproteinämie

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Häufig: Leukopenie, Eosinophilie, Lymphopenie

Gelegentlich: Panzytopenie

Nicht bekannt: febrile Neutropenie

Erkrankungen des Immunsystems:

Nicht bekannt: Überempfindlichkeit

Endokrine Erkrankungen:

Nicht bekannt: sekundärer Hyperparathyreoidismus

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Sehr häufig: Hypophosphatämie (einschließlich erniedrigte Phosphorwerte im Blut)

Häufig: Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Hyperlipidämie, Hypertriglyzeridämie, Hyperglykämie, verringerter Appetit, Hypokalzämie, Hypokaliämie

Gelegentlich: Hyperkaliämie, Dyslipidämie, Gicht

Nicht bekannt: Hyperurikämie, Hypoglykämie, Appetitstörungen

Psychiatrische Erkrankungen:

Häufig: Insomnie, Depression, Angst

Nicht bekannt: Amnesie, Dysphorie

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Benommenheit, Hypästhesie, periphere Neuropathie

Gelegentlich: ischämischer Schlaganfall, zerebraler Infarkt, Migräne, Parästhesien

Nicht bekannt: zerebrovaskuläre Störung, Stenose der Arteria basilaris, Synkope, Tremor, Lethargie, Dysästhesie, Restless-Legs-Syndrom, Hyperästhesie

Augenerkrankungen:

Häufig: Augenjucken, Konjunktivitis, trockene Augen (einschließlich Xerophthalmie)

Gelegentlich: Lidödem, Photopsie, Bindehautblutungen, Hyperämie (skleral, konjunktival, okular)

Nicht bekannt: periorbitales Ödem, Blepharitis, Augenschmerzen, Chorioretinopa-

thie, allergische Konjunktivitis, Erkrankungen der Augenoberfläche, verschwommenes Sehen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:
Häufig: Schwindel

Herzerkrankungen:*
Häufig: Angina pectoris, Arrhythmien (einschließlich atrioventrikulärer Block, Tachykardie, Vorhofflimmern, ventrikuläre Extrasystolen, Bradykardie), QT-Zeit im Elektrokardiogramm verlängert, Palpitationen, Myokardinfarkt
Gelegentlich: Herzinsuffizienz, Zyanose
Nicht bekannt: verminderte Ejektionsfraktion, Herzbeutelerguss, Perikarditis, diastolische Dysfunktion, Linksschenkelblock
* *Berichtet in den Behandlungsarmen mit 300 mg zweimal täglich und/oder 400 mg zweimal täglich der Phase-III-Studie*

Gefäßerkrankungen:
Häufig: Hypertonie, Hitzegefühl/Hautrötung
Gelegentlich: Claudicatio intermittens, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Arteriosklerose
Nicht bekannt: Hämatom, periphere arterielle Stenose

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:
Häufig: Dyspnoe, Husten
Gelegentlich: Pleuraerguss
Nicht bekannt: Belastungsdyspnoe, Pleuritis, Epistaxis, oropharyngealer Schmerz

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes:
Häufig: aufgeblähter Bauch, leichte Bauchschmerzen, Dysgeusie, Flatulenz
Gelegentlich: Pankreatitis, Gastritis, Zahnsensibilität
Nicht bekannt: Ösophagusulkus, Magengeschwür, Ösophagusschmerzen, Stomatitis, Mundtrockenheit, Enterokolitis, Hämorrhoiden, Hiatushernie, Rektalblutungen, Gingivitis

Leber- und Gallenerkrankungen:
Sehr häufig: Hyperbilirubinämie (einschließlich erhöhter Bilirubinwerte im Blut)
Häufig: Leberfunktionsstörung
Gelegentlich: Ikterus
Nicht bekannt: toxische Hepatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:
Häufig: Erythem, Hyperhidrose, Kontusion, Akne, Dermatitis (einschließlich allergische, exfoliative und akneähnliche), nächtliche Schweißausbrüche, Ekzem
Gelegentlich: Arzneimittelexanthem, Hautschmerzen
Nicht bekannt: Erythema multiforme, Urtikaria, Blasenbildung, dermale Zysten, Talgdrüsenhyperplasie, Gesichtsschwellung, Atrophie und Hypertrophie der Haut, schuppende Haut, Hyperpigmentierung, Hautverfärbungen, Hyperkeratose, Psoriasis

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:
Häufig: Knochenschmerzen, Rückenschmerzen, Muskelschwäche
Gelegentlich: muskuloskelettale Schmerzen, Flankenschmerzen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:
Nicht bekannt: Dysurie, Pollakisurie, Chromaturie

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:
Gelegentlich: erektile Dysfunktion
Nicht bekannt: Gynäkomastie, Brustverhärtung, Menorrhagie, Anschwellen der Brustwarzen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:
Häufig: Fieber, Schmerzen im Brustraum (einschließlich nicht-kardialer Brustschmerz), leichte Brustschmerzen
Gelegentlich: Schmerzen, Schüttelfrost, Gefühl der Körpertemperaturänderung (einschließlich Hitze- und Kältegefühl), Unwohlsein
Nicht bekannt: Gesichtsödem, lokalisierte Ödeme

Untersuchungen:
Sehr häufig: Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Lipase erhöht, Lipoprotein-Cholesterin (einschließlich Low Density und High Density) erhöht, Gesamtcholesterin erhöht, Triglyzeride erhöht
Häufig: Hämoglobin erniedrigt, Blutamylase erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Gammaglutamyltransferase erhöht, Gewichtszunahme, Blut-Insulin erhöht, Globuline erniedrigt
Nicht bekannt: Parathyroidhormon im Blut erhöht, Blut-Insulin erniedrigt, Insulin-C-Peptid erniedrigt, Gewichtsverlust

Klinisch relevante oder starke Anomalien von hämatologischen oder biochemischen Routine-Laborwerten sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3 Laborwert-Anomalien Grad 3–4*

	n = 279 (%)
Hämatologische Parameter	
Myelosuppression	
– Neutropenie	12
– Thrombozytopenie	10
– Anämie	4
Biochemische Parameter	
– Kreatinin erhöht	0
– Lipase erhöht	9
– SGOT (ASAT) erhöht	1
– SGPT (ALAT) erhöht	4
– Hypophosphatämie	7
– Gesamtbilirubin erhöht	4
– Glukose erhöht	7
– Gesamtcholesterin erhöht	0
– Triglyzeride erhöht	0

* Es werden Prozentangaben mit einer Dezimalstelle Genauigkeit verwendet und für die Darstellung in dieser Tabelle auf ganze Zahlen gerundet.

Absetzen der Behandlung bei Ph+-CML-Patienten in der chronischen Phase, die eine anhaltende tiefe molekulare Remission erreicht haben
Im Rahmen eines Versuchs eine therapiefreie Remission (*Treatment-free Remission*, TFR) zu erreichen, können bei den Patienten nach dem Absetzen der Tasigna-Therapie häufiger als vor dem Absetzen der Behandlung muskuloskelettale Symptome auftreten, wie z. B. Myalgie, Schmerzen in den Extremitäten, Arthralgie, Knochenschmerzen, Schmerzen an der Wirbelsäule oder muskuloskelettale Schmerzen.

In einer klinischen Phase-II-Studie an Patienten mit neu diagnostizierter Ph+-CML in der chronischen Phase (n = 190) wurden innerhalb eines Jahres nach dem Absetzen von Tasigna bei 24,7 % der Teilnehmer muskuloskelettale Symptome beobachtet, während diese im Jahr zuvor unter der Behandlung mit Tasigna bei 16,3 % auftraten.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
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).

Erfahrungen nach der Markteinführung
Die folgenden Nebenwirkungen beruhen auf den Erfahrungen mit Tasigna nach der Markteinführung und stammen aus Meldungen von Spontanberichten, Fallberichten aus der Literatur, aus Expanded-Access-Programmen und klinischen Studien (andere Studien als die weltweiten Zulassungsstudien). Da die gemeldeten Nebenwirkungen aus einer Population unbekannter Größe spontan berichtet wurden, ist es nicht immer möglich, deren Häufigkeit verlässlich abzuschätzen oder einen kausalen Zusammenhang mit der Einnahme von Nilotinib herzustellen.

Häufigkeit selten: Es wurde über Fälle von Tumor-Lyse-Syndrom bei Patienten berichtet, die mit Tasigna behandelt wurden.

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 Tasigna-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, Proteinkinase-Inhibitoren; ATC-Code: L01XE08

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.

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).

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

BCR-ABL	PDGFR	KIT
20	69	210

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 zum Zeitpunkt von 12, 24, 36, 48, 60 und 72 Monaten sind in Tabelle 5 auf Seite 8 dargestellt.

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 auf Seite 8).

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 91 % (234/258) der Patienten unter Nilotinib 300 mg zweimal täglich BCR-ABL-Werte von ≤ 10 % zum Behandlungszeitpunkt von 3 Monaten verglichen mit 67 % (176/264) der Patienten unter Imatinib 400 mg einmal täglich. Patienten mit BCR-ABL-Werten von ≤ 10 % zum Behandlungszeitpunkt von 3 Monaten zeigen ein höheres Gesamtüberleben zum Zeitpunkt von 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 auf Seite 9 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 auf Seite 9 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.

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 auf Seite 10).

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.

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.

Tabelle 5 MMR-Rate

	Tasigna 300 mg zweimal täglich n = 282 (%)	Tasigna 400 mg zweimal täglich n = 281 (%)	Imatinib 400 mg einmal täglich n = 283 (%)
MMR zum Zeitpunkt 12 Monate			
Ansprechen (95 %-KI)	44,3[1] (38,4; 50,3)	42,7[1] (36,8; 48,7)	22,3 (17,6; 27,6)
MMR zum Zeitpunkt 24 Monate			
Ansprechen (95 %-KI)	61,7[1] (55,8; 67,4)	59,1[1] (53,1; 64,9)	37,5 (31,8; 43,4)
MMR zum Zeitpunkt 36 Monate[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 zum Zeitpunkt 48 Monate[3]			
Ansprechen (95 %-KI)	59,9[1] (54,0; 65,7)	55,2 (49,1; 61,1)	43,8 (38,0; 49,8)
MMR zum Zeitpunkt 60 Monate[4]			
Ansprechen (95 %-KI)	62,8 (56,8; 68,4)	61,2 (55,2; 66,9)	49,1 (43,2; 55,1)
MMR zum Zeitpunkt 72 Monate[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

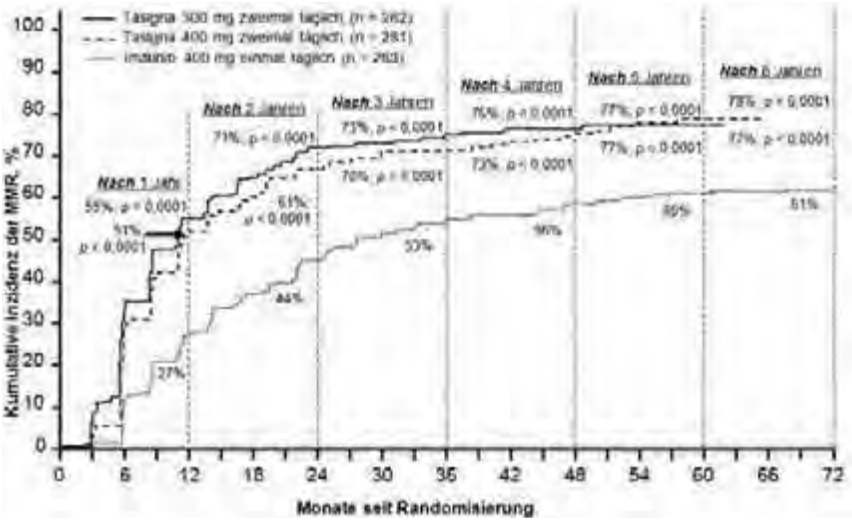
[2] Nur Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt eine MMR erreicht hatten, sind als Responder für diesen Zeitpunkt eingeschlossen. Insgesamt 199 (35,2 %) aller Patienten (87 im Behandlungsarm mit zweimal täglich 300 mg Nilotinib und 112 im Behandlungsarm mit Imatinib) konnten nach 36 Monaten wegen fehlender/nicht 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



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 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 zum Zeitpunkt von 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 zum Zeitpunkt von 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).

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

	Tasigna 300 mg zweimal täglich n = 282 (%)		Tasigna 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 %**
Zum Zeitpunkt von 12 Monaten	11,7	4,3	8,5	4,6	3,9	0,4
Zum Zeitpunkt von 24 Monaten	24,5	12,4	22,1	7,8	10,2	2,8
Zum Zeitpunkt von 36 Monaten	29,4	13,8	23,8	12,1	14,1	8,1
Zum Zeitpunkt von 48 Monaten	33,0	16,3	29,9	17,1	19,8	10,2
Zum Zeitpunkt von 60 Monaten	47,9	32,3	43,4	29,5	31,1	19,8
Zum Zeitpunkt von 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)

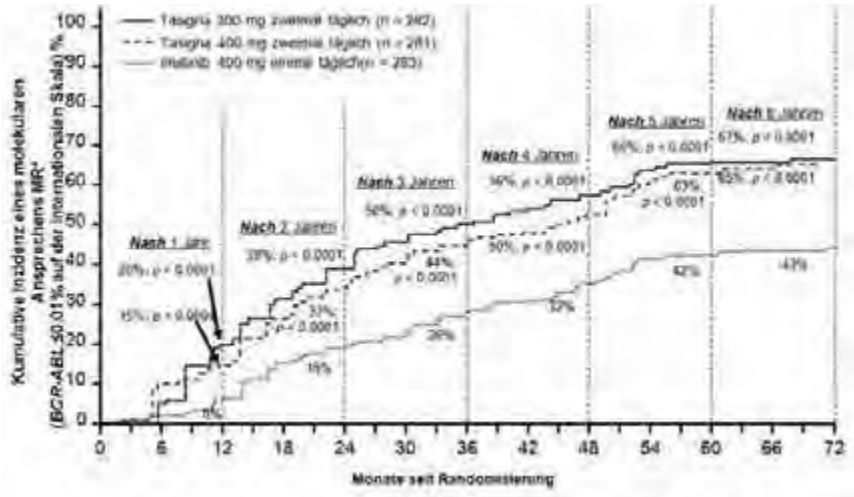
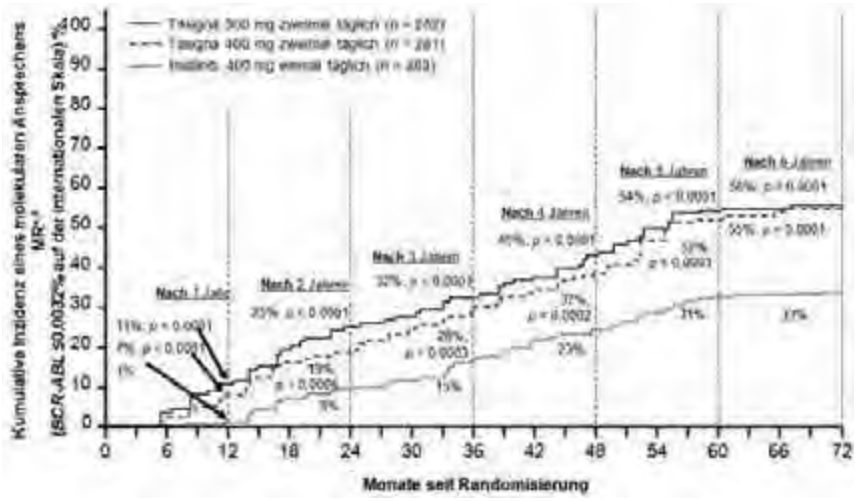


Abbildung 3 Kumulative Inzidenz eines molekularen Ansprechens von ≤ 0,0032 % (4,5-Log-Reduktion)



Absetzen der Behandlung bei neu diagnostizierten Ph+-CML-Patienten in der chronischen Phase, 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 therapiefreien Remission (*Treatment-free Remission*, 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 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 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). Von den 190 Patienten, die in die TFR-Phase eintraten, befanden sich 98 Patienten (51,6 % [95%-KI: 44,2; 58,9]) nach 48 Wochen in MMR.

88 Patienten (46,3 %) brachen die TFR-Phase aufgrund eines MMR-Verlusts ab, 1 Patient (0,5 %) starb aus unbekanntem Grund und bei 1 (0,5 %) und 3 (1,6 %) Patienten erfolgte der Abbruch aufgrund der Entscheidung des Arztes bzw. des Patienten. Von diesen 88 Patienten nahmen 86 Patienten die Behandlung mit Nilotinib wieder auf und 2 Patienten brachen die Studie endgültig ab. Bei 85 dieser 86 Patienten (98,8 %) trat wieder eine MMR ein (ein Patient entschied selbst, die Studie dauerhaft zu beenden) und bei 76 Patienten (88,4 %) lag am Stichtag für die Datenauswertung wieder eine MR4,5 vor.

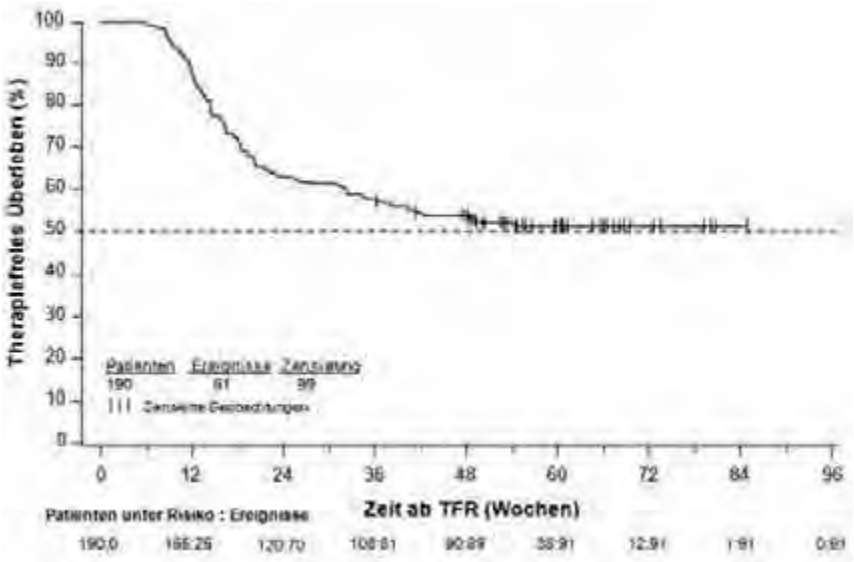
Die mittels der Kaplan-Meier-Methode (KM) geschätzte mediane Zeit unter der Behandlung mit Nilotinib bis zum Wiedererlangen einer MMR und MR4,5 betrug 7,9 Wochen (95%-KI: 5,1; 8,0) bzw. 13,1 Wochen (95%-KI: 12,3; 15,7). Die KM-geschätzten MMR- und MR4,5-Raten 24 Wochen nach Wiederaufnahme der Behandlung lagen bei 98,8 % (95 %-KI: 94,2; 99,9) bzw. 90,9 % (95%-KI: 83,2; 96,0).

Das mittels KM geschätzte mediane therapiefreie Überleben (*treatment-free survival*, TFS) wurde noch nicht erreicht (Abbildung 4 auf Seite 10); bei 99 von 190 Patienten (52,1 %) ist kein TFS-Ereignis eingetreten.

Tabelle 7 Beste komplette zytogenetische Remissionsrate (CCyR)

	Tasigna (Nilotinib) 300 mg zweimal täglich n = 282 (%)	Tasigna (Nilotinib) 400 mg zweimal täglich n = 281 (%)	Glivec (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	

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



Kinder und Jugendliche
Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Tasigna eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren in der Behandlung der Philadelphia-Chromosom-positiven chronischen myeloischen Leukämie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

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 Tasigna in Verbindung mit Nahrung eingenommen wird. Durch Gabe von Tasigna 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.

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.

Bioverfügbarkeits-/Bioäquivalenz-Studien
Die einmalige Gabe von 400 mg Nilotinib in Form von 2 Hartkapseln zu je 200 mg, wobei der Inhalt jeder Hartkapsel mit einem Teelöffel Apfelmus vermischt wurde, war bioäquivalent mit der einmaligen Gabe von 2 intakten Hartkapseln zu 200 mg.

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.

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 Langzeit-Toxizität bei Hunden (bis zu 4 Wochen Behandlungsdauer) und Cynomolgus-Affen (bis zu 9 Monate) erga-

ben, 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.

Gentoxizitätsstudien 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.

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).

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.

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.

Es wurden keine Effekte 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 Dosierung für den Menschen entspricht.

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

Inhalt der Hartkapsel
Lactose-Monohydrat
Crospovidon
Poloxamer 188
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat

Hülle der Hartkapsel
Gelatine
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H_2O (E172)
Eisen(III)-oxid (E172)

Druckfarbe
Schellack
Eisen(II,III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Alu-Blisterpackung.

Tasigna ist in folgenden Packungsgrößen erhältlich:

- Einzelpackungen mit 28 Hartkapseln (7 Eintages-Blisterpackungen, von denen jede 4 Hartkapseln enthält) oder mit 40 Hartkapseln (5 Blisterpackungen, von denen jede 8 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.

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

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
19. November 2007
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. November 2012

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2017

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Novartis Pharma GmbH
90327 Nürnberg

Hausadresse:
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0
Telefax: (09 11) 273-12 653
Internet/E-Mail: www.novartis.de

Info-Service:
Telefon: (0 18 02) 23 23 00 (0,06 € pro Anruf aus dem deutschen Festnetz; max. 0,42 € pro Minute aus dem deutschen Mobilfunknetz)
Telefax: (09 11) 273-12 160

13. WEITERE INFORMATIONEN

Im Rahmen des Risk Management Plans stehen für dieses Arzneimittel weitere behördlich genehmigte Informationsmaterialien zur Risikominimierung zur Verfügung. Diese können beim Novartis Pharma Info-Service (siehe Abschnitt 12) angefordert oder von der Website www.novartis.de/tasigna-rm heruntergeladen werden.

NOVARTIS

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt