

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nilotinib Accord 50 mg hårde kapsler  
Nilotinib Accord 150 mg hårde kapsler  
Nilotinib Accord 200 mg hårde kapsler

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Nilotinib Accord 50 mg hårde kapsler  
En hård kapsel indeholder 50 mg nilotinib.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på  
En hård kapsel indeholder ca. 40 mg lactose (som monohydrat).

Nilotinib Accord 150 mg hårde kapsler  
En hård kapsel indeholder 150 mg nilotinib.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på  
En hård kapsel indeholder ca. 120 mg lactose (som monohydrat).

Nilotinib Accord 200 mg hårde kapsler  
En hård kapsel indeholder 200 mg nilotinib.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på  
En hård kapsel indeholder ca. 160 mg lactose (som monohydrat) og allura rød AC.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel (kapsel).

Nilotinib Accord 50 mg hårde kapsler  
Hård gelatinekapsel, str. "4" (længde ca. 14 mm) med rød, uigennemsigtig overdel og lysegul, uigennemsigtig underdel, præget med "SML" i sort blæk på overdelen og "39" på underdelen, indeholdende råhvidt til gråt granuleret pulver.

Nilotinib Accord 150 mg hårde kapsler  
Hård gelatinekapsel, str. "1" (længde ca. 19 mm) med rød, uigennemsigtig overdel og rød, uigennemsigtig underdel, præget med "SML" i sort blæk på overdelen og "26" på underdelen, indeholdende råhvidt til gråt granuleret pulver.

Nilotinib Accord 200 mg hårde kapsler  
Hård gelatinekapsel, str. "0" (længde ca. 21 mm) med lysegul, uigennemsigtig overdel og lysegul, uigennemsigtig underdel, præget med "SML" i rødt blæk på overdelen og "27" på underdelen, indeholdende råhvidt til gråt granuleret pulver.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Nilotinib Accord er indiceret til behandling af:

- voksne og pædiatriske patienter med nydiagnosticeret kronisk Philadelphia-kromosom-positiv kronisk myeloid leukæmi (CML).
- voksne patienter med kronisk og accelereret Philadelphia-kromosom-positiv CML, som er resistente eller intolerante over for tidligere behandling, inkl. imatinib. Effektdata fra patienter

- med CML i blastkrise er ikke tilgængelige.
- pædiatriske patienter med kronisk Philadelphia-kromosom-positiv CML, som er resistente eller intolerante over for tidligere behandling, herunder imatinib.

## 4.2 Dosering og administration

Behandling skal initieres af en læge med erfaring i diagnosticering og behandling af patienter med CML.

### Dosering

Behandlingen bør fortsættes, så længe klinisk fordel heraf ses, eller indtil der opstår uacceptable toksiske reaktioner.

Hvis en dosis glemmes, skal patienten udelade denne dosis og tage næste dosis som ordineret.

#### *Voksne Philadelphia-kromosom-positiv CML-patienter*

Den anbefalede dosis er:

- 300 mg to gange dagligt til patienter med nydiagnosticeret CML i kronisk fase.
- 400 mg to gange dagligt til patienter med kronisk eller accelereret CML med resistens eller intolerance over for tidligere behandling.

#### *Pædiatriske Philadelphia-kromosom-positiv CML-patienter*

Dosering til pædiatriske patienter er individuelt tilpasset og er baseret på kropsoverfladeareal (mg/m<sup>2</sup>). Den anbefalede dosis af nilotinib er 230 mg/m<sup>2</sup> to gange dagligt, afrundet til nærmeste 50 mg dosis (til en maksimal enkeltdosis på 400 mg) (se tabel 1). Forskellige styrker af nilotinib kan kombineres for at opnå den ønskede dosis.

Der er ingen erfaring med behandling af pædiatriske patienter under 2 år. Der foreligger ingen data fra nydiagnosticerede pædiatriske patienter under 10 år, og begrænsede data fra imatinib-resistente eller intolerante pædiatriske patienter under 6 år.

**Tabel 1 Pædiatrisk doseringsoversigt for nilotinib 230 mg/m<sup>2</sup> to gange dagligt**

| Kropsoverfladeareal (BSA)  | Dosis i mg (to gange dagligt) |
|----------------------------|-------------------------------|
| Op til 0,32 m <sup>2</sup> | 50 mg                         |
| 0,33 – 0,54 m <sup>2</sup> | 100 mg                        |
| 0,55 – 0,76 m <sup>2</sup> | 150 mg                        |
| 0,77 – 0,97 m <sup>2</sup> | 200 mg                        |
| 0,98 – 1,19 m <sup>2</sup> | 250 mg                        |
| 1,20 – 1,41 m <sup>2</sup> | 300 mg                        |
| 1,42 – 1,63 m <sup>2</sup> | 350 mg                        |
| ≥1,64 m <sup>2</sup>       | 400 mg                        |

*Voksne Philadelphia-kromosom-positiv CML-patienter i kronisk fase, som har været i behandling med nilotinib som førstelinjebehandling og som har opnået et vedvarende dybt molekylært respons (MR4.5)*

Det kan overvejes at seponere behandling af egnede voksne Philadelphia-kromosom-positiv (Ph<sup>+</sup>) CML-patienter i kronisk fase, som er blevet behandlet med 300 mg nilotinib to gange dagligt i mindst 3 år, hvis et dybt molekylært respons har været opretholdt i mindst et år umiddelbart før seponering af behandlingen. Seponering af behandling med nilotinib skal iværksættes af en læge, som har erfaring med behandling af patienter med CML (se pkt. 4.4 og 5.1).

For egnede patienter, som seponerer behandling med nilotinib, skal BCR-ABL-transkriptniveauer og det fuldstændige blodbillede med differentialtælling monitoreres månedligt i ét år, derefter hver 6. uge i det efterfølgende år, og herefter hver 12. uge. Monitorering af BCR-ABL-transskriptniveauer skal udføres med en kvantitativ diagnostisk test, som er valideret til at måle molekylær responsniveauer på den internationale skala (IS) med en sensitivitet på mindst MR4.5 (BCR-ABL/ABL ≤0,0032 % IS).

For patienter, der ikke kan opretholde MR4 ( $\text{MR4} = \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,01 \% \text{ IS}$ ), men kan opretholde MMR ( $\text{MMR} = \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,1 \% \text{ IS}$ ) i løbet af den behandlingsfri fase, skal BCR-ABL-transskriptniveauer monitoreres hver anden uge indtil BCR-ABL-niveauerne vender tilbage mellem MR4 og MR4.5. Patienter, som opretholder BCR-ABL-niveauerne mellem MMR og MR4 i minimum 4 fortløbende målinger, kan vende tilbage den til originale monitoreringsplan.

Patienter, der ikke kan opretholde MMR, skal genoptage behandlingen indenfor 4 uger, når tab af remission er blevet konstateret. Behandlingen med nilotinib skal genoptages med 300 mg to gange dagligt eller med en reduceret dosis på 400 mg en gang dagligt, hvis patientens dosis var blevet reduceret før seponering af behandlingen. For patienter, som genoptager behandling med nilotinib, skal BCR-ABL-transskriptniveauerne monitoreres månedligt, indtil MMR reetableres, og herefter hver 12. uge (se pkt. 4.4).

*Voksne Philadelphiakromosom-positive CML-patienter i kronisk fase, som har opnået et vedvarende dybt molekylært respons (MR4.5) ved behandling med nilotinib, efter tidligere behandling med imatinib*

Det kan overvejes at seponere behandling af egnede voksne Philadelphiakromosom-positive (Ph+) CML-patienter i kronisk fase, som er blevet behandlet med nilotinib i mindst 3 år, hvis et dybt molekylært respons har været opretholdt i mindst et år umiddelbart før seponering af behandlingen. Seponering af behandling med nilotinib skal iværksættes af en læge, som har erfaring med behandling af patienter med CML (se pkt. 4.4 og 5.1).

For egnede patienter, som seponerer behandling med nilotinib, skal BCR-ABL-transskriptniveauer og det fuldstændige blodbillede med differentialtælling monitoreres månedligt i ét år, derefter hver 6. uge i det efterfølgende år, og herefter hver 12. uge. Monitorering af BCR-ABL-transskriptniveauer skal udføres med en kvantitativ diagnostisk test, som er valideret til at måle molekylær responsniveauer på den internationale skala (IS) med en sensitivitet på mindst MR4.5 ( $\text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,0032 \% \text{ IS}$ ).

Patienter med bekræftet tab af MR4 ( $\text{MR4} = \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,01 \% \text{ IS}$ ) i den behandlingsfri fase (to konsekutive målinger med mindst 4 ugers mellemrum, der viser tab af MR4) eller tab af major molekylært respons ( $\text{MMR} = \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,1 \% \text{ IS}$ ) skal genoptage behandlingen senest 4 uger efter tab af remission er blevet konstateret. Behandlingen med nilotinib skal genoptages med enten 300 mg eller 400 mg to gange dagligt. For patienter, som genoptager behandling med nilotinib, skal BCR-ABL-transskriptniveauerne monitoreres månedligt, indtil det tidligere molekylære respons eller MR4 reetableres, og herefter hver 12. uge (se pkt. 4.4).

#### Dosisjusteringer eller -ændringer

Det kan være nødvendigt midlertidigt at ophøre med nilotinib og/eller reducere dosis på grund af hæmatologiske toksiciteter (neutropeni, trombocytopeni), som ikke er relateret til den underliggende leukæmi (se tabel 2).

**Tabel 2 Dosisjusteringer ved neutropeni og trombocytopeni**

|                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Voksne patienter med nydiagnosticeret CML i kronisk fase ved 300 mg to gange dagligt og imatinib-resistente eller intolerante patienter med CML i kronisk fase ved 400 mg to gange dagligt                                                | ANC* $<1,0 \times 10^9/l$ og/eller trombocytter $<50 \times 10^9/l$ | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Behandling med nilotinib skal afbrydes, og blodbilledet monitoreres.</li> <li>2. Behandlingen skal genoptages inden to uger ved tidligere dosis, hvis ANC <math>&gt;1,0 \times 10^9/l</math> og/eller trombocytter <math>&gt;50 \times 10^9/l</math>.</li> <li>3. Hvis tallene fortsat er lave, kan en dosisreduktion til 400 mg én gang dagligt være nødvendig.</li> </ol>                                                                                                             |
| Voksne patienter med accelereret CML, der er imatinib-resistente eller intolerante ved 400 mg to gange dagligt                                                                                                                            | ANC* $<0,5 \times 10^9/l$ og/eller trombocytter $<10 \times 10^9/l$ | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Behandling med nilotinib skal afbrydes, og blodbilledet monitoreres.</li> <li>2. Behandlingen skal genoptages inden to uger ved tidligere dosis, hvis ANC <math>&gt;1,0 \times 10^9/l</math> og/eller trombocytter <math>&gt;20 \times 10^9/l</math>.</li> <li>3. Hvis tallene fortsat er lave, kan en dosisreduktion til 400 mg én gang dagligt være nødvendig.</li> </ol>                                                                                                             |
| Pædiatriske patienter med nydiagnosticeret CML i kronisk fase ved 230 mg/m <sup>2</sup> to gange dagligt og imatinib-resistente eller intolerante pædiatriske patienter med CML i kronisk fase ved 230 mg/m <sup>2</sup> to gange dagligt | ANC* $<1,0 \times 10^9/l$ og/eller trombocytter $<50 \times 10^9/l$ | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Behandling med nilotinib skal afbrydes, og blodbilledet monitoreres.</li> <li>2. Behandlingen skal genoptages inden to uger ved tidligere dosis, hvis ANC <math>&gt;1,5 \times 10^9/l</math> og/eller trombocytter <math>&gt;75 \times 10^9/l</math>.</li> <li>3. Hvis tallene fortsat er lave, kan en dosisreduktion til 230 mg/m<sup>2</sup> én gang dagligt være nødvendig.</li> <li>4. Hvis en hændelse opstår efter dosisreduktion, overvej da at afbryde behandlingen.</li> </ol> |

\*ANC = absolut neutrofilantal

Hvis der udvikles klinisk signifikant moderat eller svær ikke-hæmatologisk toksicitet, afbrydes behandlingen, og patienter skal overvåges og behandles derefter. Hvis den tidligere dosis var 300 mg to gange dagligt hos voksne patienter med nydiagnosticeret CML i den kroniske fase, eller 400 mg to gange dagligt hos voksne patienter med CML i kronisk eller accelereret fase, der er imatinib-resistente eller intolerante, eller 230 mg/m<sup>2</sup> to gange dagligt i pædiatriske patienter, kan behandlingen genoptages ved 400 mg én gang dagligt hos voksne patienter, og 230 mg/m<sup>2</sup> to gange dagligt hos pædiatriske patienter, når toksiciteten er svundet. Hvis den tidligere dosis var 400 mg én gang dagligt hos voksne patienter, eller 230 mg/m<sup>2</sup> én gang dagligt hos pædiatriske patienter, skal behandlingen afbrydes. Hvis det er klinisk passende, bør det overvejes at re-eskalere doseringen for startdosis til 300 mg to gange dagligt til nydiagnosticerede voksne patienter med CML i kronisk fase eller til 400 mg to gange dagligt til imatinib-resistente eller intolerante voksne patienter med kronisk eller accelereret CML, eller 230 mg/m<sup>2</sup> to gange dagligt hos pædiatriske patienter.

Forhøjede serumlipaseværdier: For grad 3-4 serumlipasestigninger, skal dosis hos voksne patienter reduceres til 400 mg én gang dagligt eller afbrydes. Hos pædiatriske patienter skal behandlingen afbrydes, indtil hændelsen vender tilbage til grad  $\leq 1$ . Såfremt den tidligere dosis var 230 mg/m<sup>2</sup> to gange dagligt, kan behandlingen genoptages med 230 mg/m<sup>2</sup> én gang dagligt. Hvis den tidligere dosis var 230 mg/m<sup>2</sup> én gang dagligt, skal behandlingen seponeres. Serumlipaseniveauerne skal testes hver måned eller hvor det er klinisk relevant (se pkt. 4.4).

Forhøjede bilirubin og levertransaminaserværdier: For grad 3-4 bilirubin- og levertransaminasestigninger hos voksne patienter, skal dosis reduceres til 400 mg én gang dagligt eller afbrydes. Hvis der ses forhøjede værdier på grad  $\geq 2$  bilirubin eller grad  $\geq 3$  levertransaminase hos pædiatriske patienter, skal behandlingen afbrydes, indtil niveauerne vender tilbage til grad  $\leq 1$ . Såfremt den tidligere dosis var 230 mg/m<sup>2</sup> to gange dagligt kan behandlingen genoptages med 230 mg/m<sup>2</sup> én gang dagligt. Hvis den tidligere dosis var 230 mg/m<sup>2</sup> én gang daglig, og tilbagevenden til grad  $\leq 1$  tager længere tid end 28 dage, bør behandlingen seponeres. Bilirubin og levertransaminaseniveauer skal testes hver måned eller hvor det er klinisk relevant.

### *Særlige populationer*

#### *Ældre*

Cirka 12 % af deltagerne i et fase III studie med patienter med nydiagnosticeret CML i kronisk fase og ca. 30 % af deltagerne i et fase II studie med imatinib-resistente eller intolerante patienter med kronisk og accelereret CML var 65 år eller derover. Der blev ikke observeret nogen større forskelle med hensyn til sikkerhed og virkning hos patienter  $\geq 65$  år sammenlignet med voksne i alderen 18-65 år.

#### *Nedsat nyrefunktion*

Der er ikke gennemført kliniske studier med patienter med nedsat nyrefunktion.

Da nilotinib og dets metabolitter ikke udskilles via nyrerne, forventes et fald i total-clearance ikke hos patienter med nedsat nyrefunktion.

#### *Nedsat leverfunktion*

Nedsat leverfunktion har en beskeden effekt på farmakokinetikken af nilotinib. Det vurderes, at dosisjustering ikke er nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion. Patienter med nedsat leverfunktion skal dog behandles med forsigtighed (se pkt. 4.4).

#### *Hjertesygdomme*

I kliniske studier blev patienter med ukontrolleret eller væsentlig hjertesygdom (f.eks. nylig myokardieinfarkt, kronisk venstresidig hjerterinsufficiens, ustabil angina eller klinisk signifikant bradykardi) ekskluderet. Forsigtighed bør udvises hos patienter med relevante hjertelidelser (se pkt. 4.4).

Der er blevet rapporteret stigning i serumkoncentrationen af total-kolesterol i forbindelse med behandling med nilotinib (se pkt. 4.4). Lipidprofilen skal bestemmes før behandlingsstart med nilotinib, vurderes ved måned 3 og 6 efter behandlingsstart og mindst én gang årligt ved kronisk behandling.

Der er rapporteret stigning i blodglucose i forbindelse med behandling med nilotinib (se pkt. 4.4). Blodglucoseniveauet skal vurderes før behandlingsstart med nilotinib og monitoreres under behandlingen.

#### *Pædiatrisk population*

Nilotinibs sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter, fra 2 til  $<18$  år, med Philadelphia-kromosom-positiv CML i kronisk fase er klarlagt (se pkt. 4.8, 5.1 og 5.2). Der er ingen erfaring med pædiatriske patienter på under 2 år, eller pædiatriske patienter med Philadelphia-kromosom-positiv CML i accelereret fase eller blastkrise. Der er ingen data fra nydiagnosticerede pædiatriske patienter på under 10 år, og begrænsede data fra imatinib-resistente eller intolerante pædiatriske patienter på under 6 år.

### Administration

Nilotinib Accord tages to gange dagligt med ca. 12 timers interval og må ikke indtages sammen med mad. De hårde kapsler skal sluges hele med vand. Der må ikke indtages mad i 2 timer før, dosen tages, og der må ikke indtages mad i mindst 1 time efter, at dosen er taget.

Til patienter der ikke kan synke en hård kapsel, kan indholdet kommes på en teske med æblemos (æblepuré) og derefter indtages straks. Der må ikke indtages mere end én teskefuld æblemos og ikke anden mad end æblemos må anvendes (se pkt. 4.4 og 5.2).

## **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

### Myelosuppression

Behandling med nilotinib er associeret med (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria grad 3 og 4) trombocytopeni, neutropeni og anæmi. Forekomsten er hyppigere hos imatinib-resistente

eller intolerante patienter med kronisk og accelereret CML, specielt hos patienter med accelereret CML. Der bør tages fuldstændigt blodbillede hver anden uge i de første 2 måneder og derefter en gang om måneden eller som klinisk indiceret. Myelosuppression var generelt reversibel og blev normalt håndteret ved midlertidigt at seponere nilotinib eller ved en dosisreduktion (se pkt. 4.2).

#### QT-forlængelse

Afhængigt af koncentrationen kan nilotinib forlænge kardiell ventrikulær repolarisering som målt med QT-intervallet på overflade-EKG hos voksne og pædiatriske patienter.

I fase III-studiet med patienter med nydiagnosticeret CML i kronisk fase, som behandledes med 300 mg imatinib to gange dagligt, var den gennemsnitlige ændring fra *baseline* i QTcF-intervallet ved *steady state* 6 msek. Ingen patienter havde QTcF >480 msek. Ingen episoder med torsade de pointes blev observeret.

I fase II-studiet med imatinib-resistente og intolerante patienter med kronisk og accelereret CML, som behandledes med 400 mg imatinib to gange dagligt, var den gennemsnitlige ændring fra *baseline* i QTcF-intervallet ved *steady state* hhv. 5 og 8 msek. Der blev observeret QTcF >500 msek. hos <1 % af disse patienter. Ingen episoder med Torsade de Pointes blev observeret i kliniske studier.

I et studie med raske frivillige forsøgspersoner med eksponeringer, som var sammenlignelige med de eksponeringer, der ses hos patienter, var den gennemsnitlige placebokorrigerede QTcF-ændring fra *baseline* 7 msek. (CI ± 4 msek.). Ingen forsøgspersoner havde et QTcF >450 msek. Desuden blev der ikke observeret nogen klinisk relevante arytmier under forsøget. Der blev især ikke observeret nogen episoder med torsade de pointes (forbigående eller vedvarende).

Signifikant forlængelse af QT-intervallet kan forekomme, når nilotinib uhensigtsmæssigt tages sammen med potente CYP3A4-inhibitorer og/eller lægemidler med kendt potentiale for at forlænge QT-intervallet, og/eller fødeindtag (se pkt 4.5). Tilstedeværelsen af hypokalæmi og hypomagnesiæmi kan yderligere forstærke denne effekt. Forlængelse af QT-intervallet kan udsætte patienten for risikoen for fatalt udfald.

Nilotinib bør anvendes med forsigtighed til patienter, som har QT-forlængelse eller har signifikant risiko for at udvikle det. Det gælder patienter:

- med medfødt lang QT-forlængelse
- med ukontrollerede eller væsentlige kardielle lidelser inklusive nylig myokardieinfarkt, kronisk venstresidig hjerteinsufficiens, ustabil angina eller klinisk signifikant bradykardi.
- som tager antiarytmika eller andre substanser, der kan føre til QT-forlængelse.

Det er tilrådeligt at monitorere tæt om der er effekt på QT-intervallet, og et *baseline*-EKG er anbefalet før behandlingsstart med nilotinib og som indikeret klinisk. Hypokalæmi eller hypomagnesiæmi skal korrigeres, før nilotinib administreres og skal monitoreres periodisk under behandling.

#### Pludselige dødsfald

Usædvanlige tilfælde (0,1 til 1 %) af pludselige dødsfald er blevet rapporteret hos imatinib-resistente og intolerante patienter med kronisk og accelereret CML, der modtog Nilotinib Accord og havde anamnese med tidligere hjertesygdom eller signifikante kardielle risikofaktorer. Komorbiditet i tillæg til den underliggende malignitet samt anden samtidig medicinering forekom også hyppigt. Abnormaliteter i ventrikulær repolarisering kan have været medvirkende faktorer. Der er ikke rapporteret nogle pludselige dødstilfælde i fase III-studiet med nydiagnosticerede patienter med kronisk fase CML.

#### Væskeretention og ødem

Alvorlige lægemiddelrelaterede former for væskeretention såsom pleuraeffusion, lungeødem og perikardieffusion blev observeret med en hyppighed svarende til ikke almindelig (0,1 til 1 %) i et fase III-studie hos nydiagnosticerede CML-patienter. Lignende hændelser er blevet rapporteret post-marketing. Uventet, hurtig vægtøgning bør undersøges nøje. Hvis der forekommer tegn på svær væskeretention under behandling med nilotinib, bør ætiologien evalueres og patienten behandles i overensstemmelse hermed (se pkt. 4.2 for vejledning om håndtering af ikke-hæmatologisk toksicitet).

### Kardiovaskulære hændelser

Kardiovaskulære hændelser blev rapporteret i et randomiseret fase III-studie hos nydiagnosticerede CML-patienter og er blevet rapporteret post-marketing. I dette kliniske studie med en median behandlingsvarighed på 60,5 måneder omfattede Grad 3-4 kardiovaskulære hændelser: Perifer arteriel okklusiv sygdom (henholdsvis 1,4 % og 1,1 % ved 300 mg og 400 mg nilotinib to gange dagligt), iskæmisk hjertesygdom (henholdsvis 2,2 % og 6,1 % ved 300 mg og 400 mg nilotinib to gange dagligt) og cerebrovaskulære iskæmiske hændelser (henholdsvis 1,1 % og 2,2 % ved 300 mg og 400 mg nilotinib to gange dagligt). Patienter skal informeres om at søge læge omgående, hvis de oplever akutte tegn eller symptomer på kardiovaskulære hændelser. Patientens kardiovaskulære status skal evalueres og kardiovaskulære risikofaktorer monitoreres og håndteres aktivt under nilotinib-behandling i henhold til gældende retningslinjer. Passende behandling bør ordineres for at styre kardiovaskulære risikofaktorer (se pkt. 4.2 for vejledning om håndtering af ikke-hæmatologisk toksicitet).

### Reaktivering af hepatitis B

Reaktivering af hepatitis B er forekommet hos kroniske bærere af hepatitis B-virus (HBV), efter at patienten har fået en BCR-ABL-tyrosinkinasehæmmer. I nogle tilfælde har dette medført akut leversvigt eller fulminant hepatitis, førende til levertransplantation eller død.

Patienten bør testes for HBV-infektion før initiering af behandling med nilotinib. En specialist i leversygdomme og i behandling af hepatitis B skal konsulteres, før behandling initieres hos patienter med positiv hepatitis B-serologi (herunder patienter med aktiv sygdom), og hvis patienten testes HBV-positiv under behandlingen. Bærere af HBV, hvor behandling med nilotinib er nødvendig, skal overvåges tæt for tegn og symptomer på aktiv HBV-infektion i hele behandlingsperioden og i flere måneder efter behandlingsophør (se pkt. 4.8).

### Særlig monitorering af voksne Ph+ CML-patienter i kronisk fase, som har opnået et vedvarende dybt molekylært respons

#### *Egnethed til seponering af behandling*

Egnede patienter med bekræftet ekspression af de typiske BCR-ABL-transkripter, e13a2/b2a2 eller e14a2/b3a2, kan komme i betragtning til seponering af behandlingen. Patienten skal have typiske BCR-ABL-transkripter for at give mulighed for kvantificering af BCR-ABL, evaluering af dybden af molekylært respons og bestemmelse af muligt tab af molekylær remission efter seponering af behandling med nilotinib.

#### *Monitorering af patienter, som har seponeret behandlingen*

Hyppig monitorering af BCR-ABL-transkriptniveauer hos patienter, som er egnede til seponering af behandlingen, skal foretages med en kvantitativ diagnostisk test, der er valideret til at måle molekylært respons med en følsomhed på mindst MR4.5 ( $\text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,0032 \% \text{ IS}$ ).

BCR-ABL-transkriptniveauer skal vurderes før og under seponering af behandlingen (se pkt. 4.2 og 5.1).

Tab af major molekylært respons ( $\text{MMR} = \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,1 \% \text{ IS}$ ) hos CML-patienter, som modtog nilotinib som første- eller andenlinje-behandling, eller bekræftet tab af MR4 (to konsekutive målinger med mindst 4 ugers mellemrum, som viser tab af MR4 ( $\text{MR4} = \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,01 \% \text{ IS}$ )) hos CML-patienter, som modtog nilotinib som andenlinje-behandling, skal medføre genoptagelse af behandlingen senest 4 uger efter tab af remission er blevet konstateret. Der kan opstå molekylært tilbagefald i løbet af den behandlingsfri fase. Langtidsdata er endnu ikke tilgængelig. Det er derfor vigtigt at udføre hyppig monitorering af BCR-ABL-transkriptniveauer og fuldstændig blodtælling med differentieltælling for at påvise eventuelt tab af remission (se pkt. 4.2). BCR-ABL kinase-domæne-mutationstest skal udføres hos patienter, der ikke kan opretholde MMR 3 måneder efter genoptagelse af behandlingen.

## Laboratorietests og monitorering

### *Blodlipider*

I et fase III-studie med patienter med nydiagnosticeret CML viste 1,1 % af patienterne, behandlet med 400 mg nilotinib to gange dagligt, grad 3-4 stigning i total-kolesterol, hvorimod der ikke blev observeret grad 3-4 stigning i gruppen, der fik 300 mg to gange dagligt (se pkt. 4.8). Det anbefales, at lipidprofilen bestemmes før behandlingsstart med nilotinib, vurderes ved måned 3 og 6 efter behandlingsstart og mindst én gang årligt ved kronisk behandling (se pkt. 4.2). Hvis en HMG-CoA-reduktasehæmmer (lipid-sænkende lægemiddel) er nødvendigt, henvises til pkt. 4.5 før behandlingsstart, da nogle HMG-CoA-reduktase-hæmmere også metaboliseres af CYP3A4-enzymet.

### *Blodglucose*

I et fase III-studie med patienter med nydiagnosticeret CML viste henholdsvis 6,9 % og 7,2 % af patienterne behandlet med 400 mg nilotinib eller med 300 mg nilotinib to gange dagligt grad 3-4 stigning i blodglucose. Det anbefales at vurdere glucoseniveauet før behandlingsstart med Nilotinib Accord og at monitorere blodglucose under behandlingen i henhold til klinisk praksis (se pkt. 4.2). Hvis prøveresultaterne indikerer behandling, bør lægen følge den lokale standardpraksis og behandlingsvejledning.

### Interaktioner med andre lægemidler

Administration af nilotinib sammen med lægemidler, som er potente CYP3A4-hæmmere (herunder, men ikke begrænset til, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, clarithromycin, telithromycin, ritonavir) bør undgås. Er behandling med et af disse lægemidler nødvendig, anbefales det, at behandlingen med nilotinib afbrydes, hvis det er muligt (se pkt. 4.5). Hvis forbigående afbrydelse af behandlingen ikke er mulig, er tæt monitorering af patienten for forlængelse af QT-intervallet indiceret (se pkt. 4.2, 4.5 og 5.2).

Samtidig anvendelse af nilotinib med lægemidler, som er potente inducere af CYP3A4 (f.eks. phenytoin, rifampicin, carbamazepin, phenobarbital og perikon) kan sandsynligvis mindske eksponeringen for nilotinib i klinisk relevant udstrækning. Derfor bør samtidig administration af alternative lægemidler med mindre potentiale for CYP3A4-induktion vælges til patienter, der samtidig modtager nilotinib (se pkt. 4.5).

### Effekt af mad

Nilotinibs biotilgængelighed øges af mad. Nilotinib må ikke tages sammen med mad (se pkt. 4.2 og 4.5) og skal tages 2 timer efter et måltid. Der må ikke indtages mad i mindst en time efter indtagelse af dosis. Grapejuice og andre madvarer, der vides at hæmme CYP3A4, bør undgås.

Til patienter der ikke kan synke en hård kapsel, kan indholdet kommes på en teske med æblemos (æblepuré) og derefter indtages straks. Der må ikke indtages mere end én teskefuld æblemos og ikke anden mad end æblemos må anvendes (se pkt. 5.2).

### Nedsat leverfunktion

Nedsat leverfunktion har en beskeden effekt på farmakokinetikken af nilotinib. Administration af en enkelt dosis på 200 mg nilotinib resulterede i en stigning i AUC på hhv. 35 %, 35 % og 19 % hos personer med mildt, moderat og svært nedsat leverfunktion, sammenlignet med en kontrolgruppe af personer med normal leverfunktion. Den forventede steady-state  $C_{max}$  af nilotinib viste en stigning på hhv. 29 %, 18 % og 22 %. Kliniske studier har ekskluderet patienter med alanin transaminase (ALAT) og/eller aspartat transaminase (ASAT)  $>2,5$  (eller  $>5$ , hvis relateret til sygdom) gange den øvre normalgrænse og/eller total bilirubin  $>1,5$  gange den øvre normalgrænse. Metaboliseringen af nilotinib sker hovedsageligt i leveren. Patienter med nedsat leverfunktion kan derfor have øget eksponering for nilotinib og bør behandles med forsigtighed (se pkt. 4.2).

### Serumlipase

Der er observeret forhøjelser af serumlipase. Der rådes til forsigtighed hos patienter med tidligere kendt pankreatit. I tilfælde af mavesymptomer i forbindelse med forhøjede lipaseværdier bør behandling med nilotinib afbrydes, og nødvendige diagnostiske test bør overvejes for at udelukke pankreatitis.

#### Total gastrektomi

Biotilgængeligheden af nilotinib kan blive reduceret hos patienter med total gastrektomi (se pkt. 5.2). Det bør overvejes at foretage hyppigere opfølgning af disse patienter.

#### Tumorlyse-syndrom

På grund af risikoen for tumorlyse-syndrom (TLS) anbefales korrektion af klinisk signifikant dehydrering og behandling af forhøjede urinsyreniveauer før påbegyndelse af behandling med nilotinib (se pkt. 4.8).

#### Hjælpstoffer med kendt virkning

##### *Lactose (som monohydrat) (50 mg, 150 mg og 200 mg)*

Nilotinib Accord hårde kapsler indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvet galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

##### *Kalium (50 mg, 150 mg og 200 mg)*

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol kalium (39 mg) pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige kaliumfrit.

##### *Natrium (200 mg)*

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

##### *Allura-rød AC (200 mg)*

Dette lægemiddel indeholder allura-rød AC, der kan medføre allergiske reaktioner.

#### Pædiatrisk population

Anormale laboratorieværdier som milde til moderate, forbigående, forhøjede aminotransferaser og totalt bilirubin er observeret hos børn med højere frekvens end hos voksne, hvilket indikerer en højere risiko for hepatotoksicitet hos den pædiatriske population (se pkt. 4.8). Leverfunktionen (niveauer af bilirubin- og levertransaminaser) bør overvåges månedligt eller på klinisk indikation. Forhøjet bilirubin og levertransaminaser bør håndteres ved midlertidigt at tilbageholde nilotinib, reducere dosis og/eller seponering af nilotinib (se pkt. 4.2). Et studie udført på den pædiatriske CML population har dokumenteret væksthæmning hos patienter behandlet med nilotinib (se pkt. 4.8). Der anbefales tæt monitorering af pædiatriske patienters vækst under behandling med nilotinib.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Nilotinib kan gives i kombination med hæmatopoietiske vækstfaktorer som erythropoietin eller granulocytkoloni-stimulerende faktor (G-CSF), hvis dette er klinisk indiceret. Det kan gives med hydroxyurea eller anagrelid, hvis dette er klinisk indiceret.

Nilotinib metaboliseres hovedsageligt i leveren, og det formodes at CYP3A4 er den væsentligste bidragsyder til den oxidative metabolisme. Nilotinib er også substrat for multieffluxpumpen P-glykoprotein (P-gp). Derfor kan absorption og efterfølgende elimination af systemisk absorberet nilotinib påvirkes af lægemidler, der påvirker CYP3A4 og/eller P-gp.

#### Substanser, der kan øge serumkoncentrationerne af nilotinib

Samtidig administration af nilotinib og imatinib (substrat og moderator af P-gp og CYP3A4) havde en svagt hæmmende effekt på CYP3A4 og/eller P-gp. AUC for imatinib steg med 18-39 %, og AUC for nilotinib steg med 18-40 %. Det er usandsynligt, at disse forandringer er klinisk vigtige.

Eksponeringen for nilotinib hos raske forsøgspersoner 3-dobledes ved samtidig administration med den potente CYP3A4-hæmmer ketoconazol. Samtidig behandling med potente CYP3A4-hæmmere, inkl. ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, clarithromycin og telithromycin, bør derfor undgås (se pkt. 4.4). Øget eksponering for nilotinib kan muligvis også forventes med moderate

CYP3A4-hæmmere. Samtidig behandling med alternative lægemidler uden eller med minimal CYP3A4-hæmning bør overvejes.

#### Substanser, der kan mindske serumkoncentrationerne af nilotinib

Rifampicin, en potent CYP3A4-inducer, nedsætter nilotinib  $C_{\max}$  med 64 % og reducerer nilotinib AUC med 80 %. Rifampicin og nilotinib må ikke anvendes samtidig.

Samtidig administration af andre lægemidler, som inducerer CYP3A4 (f.eks. phenytoin, carbamazepin, phenobarbital og perikon), kan ligeledes sandsynligvis mindske eksponeringen for nilotinib i klinisk relevant grad. Man bør vælge alternative stoffer med mindre enzyminduktionspotentiale hos patienter, for hvem CYP3A4-inducere er indiceret.

Nilotinibs opløselighed er pH-afhængig med lavere opløselighed ved højere pH. Gastrisk pH var markant øget, men absorptionen af nilotinib var kun let nedsat (27 % nedsættelse af  $C_{\max}$  og 34 % nedsættelse af  $AUC_{0-\infty}$ ) hos raske frivillige, der fik esomeprazol på 40 mg én gang dagligt i 5 dage. Nilotinib kan anvendes samtidig med esomeprazol eller andre protonpumpehæmmere efter behov.

I et studie med raske forsøgspersoner, blev der ikke observeret nogen signifikant ændring i nilotinibs farmakokinetik når en enkelt 400 mg dosis af nilotinib blev administreret 10 timer efter og 2 timer før famotidin. Når samtidig brug af en  $H_2$ -blokker er nødvendig, kan den derfor administreres ca. 10 timer før og ca. 2 timer efter nilotinib.

I det samme studie som nævnt ovenfor var der ingen ændringer i nilotinibs farmakokinetik ved administrationen af et antacidum (aluminiumhydroxid/magnesiumhydroxid/simethicon) 2 timer før eller efter en enkelt 400 mg dosis af nilotinib. Hvis det er nødvendigt, kan et antacidum derfor administreres ca. 2 timer før eller efter nilotinib.

#### Substanser, hvis systemiske koncentration kan ændres af nilotinib

*In vitro* er nilotinib en relativt stærk hæmmer af CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 og UGT1A1, hvor CYP2C9 har den laveste  $K_i$ -værdi ( $K_i=0,13$  mikromol).

Et enkeltdosis lægemiddelinteraktionsstudie hos raske forsøgspersoner med 25 mg warfarin, et sensitivt CYP2C9-substrat, og 800 mg nilotinib resulterede ikke i nogle forandringer i warfarins farmakokinetiske parametre eller warfarins farmakodynamiske målinger såsom protrombintid (PT) og international normaliseret ratio (INR). Der er ingen steady-state data. Dette studie tyder på, at en klinisk relevant lægemiddelinteraktion mellem nilotinib og warfarin er mindre sandsynlig op til en dosis på 25 mg warfarin. På grund af mangel på steady-state data anbefales det at kontrollere warfarins farmakodynamiske markører (INR eller PT) efter påbegyndelse af behandling med nilotinib (i det mindste i løbet af de første 2 uger).

I CML-patienter øger nilotinib 400 mg to gange dagligt i 12 dage den systemiske eksponering ( $AUC$  og  $C_{\max}$ ) af oral midazolam (substrat af CYP3A4) henholdsvis 2,6 gange og 2,0 gange. Nilotinib er en moderat CYP3A4-hæmmer. Som resultat kan den systemiske eksponering af andre lægemidler, der primært metaboliseres af CYP3A4 (f.eks. visse HMG-CoA-reduktase-hæmmere), øges, når det administreres sammen med nilotinib. Passende monitorering og dosisjustering kan være nødvendig for lægemidler, der er CYP3A4-substrater og har et snævert terapeutisk indeks (herunder, men ikke begrænset til, alfentanil, ciclosporin, dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, sirolimus og tacrolimus), når de administreres sammen med nilotinib.

Kombination af nilotinib med statiner, som hovedsageligt elimineres af CYP3A4, kan øge risikoen for statin-induceret myopati, herunder rhabdomyolyse.

#### Antiarytmika og andre lægemidler, der kan forlænge QT-intervallet

Nilotinib bør anvendes med forsigtighed til patienter, som har eller kan udvikle forlænget QT-interval, inkl. patienter, der tager antiarytmiske lægemidler som amiodaron, disopyramid, procainamid, quinidin og sotalol eller andre lægemidler, der kan føre til QT-forlængelse, f.eks. chloroquin, halofantrin, clarithromycin, haloperidol, methadon og moxifloxacin (se pkt. 4.4).

#### Interaktion med fødevarer

Absorptionen og biotilgængeligheden af nilotinib øges, hvis det tages sammen med mad, hvilket resulterer i højere serumkoncentration (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2). Grapejuice og andre madvarer, der vides at hæmme CYP3A4, bør undgås.

#### Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Kvinder i den fertile alder/prævention

Kvinder i den fertile alder skal anvende yderst sikker kontraception under behandling med nilotinib og i to uger efter endt behandling.

#### Graviditet

Der er ingen eller utilstækkelige data fra anvendelse af nilotinib til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Nilotinib må ikke anvendes under graviditet, medmindre den kliniske situation hos kvinden kræver behandling med nilotinib. Hvis det anvendes under graviditet, skal patienten informeres om den potentielle risiko for fosteret.

Hvis en kvinde i behandling med nilotinib overvejer at blive gravid, kan seponering af behandlingen overvejes i henhold til kriterierne for seponering, som beskrevet i pkt. 4.2 og 4.4. Der er begrænset data vedrørende graviditet hos patienter, der er i behandlingsfri remission (TFR). Hvis graviditet er planlagt i løbet af TFR-fasen, skal patienten informeres om potentielt behov for at genoptage behandlingen med nilotinib under graviditeten (se pkt. 4.2 og 4.4).

#### Amning

Det er ukendt, om nilotinib udskilles i human mælk. De tilgængelige toksikologiske data fra dyreforsøg viser, at nilotinib udskilles i mælk (se pkt. 5.3). Eftersom en risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes, må kvinder ikke amme under behandling med nilotinib og i op til 2 uger efter den sidste dosis.

#### Fertilitet

Dyreforsøg har ikke påvist effekt på fertiliteten hos hverken han- eller hunrotter (se pkt. 5.3).

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Nilotinib Accord påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Det anbefales dog, at patienter, der oplever svimmelhed, træthed, synsforstyrrelser eller andre bivirkninger, som kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, skal afholde sig fra disse aktiviteter, så længe bivirkningerne varer ved (se pkt. 4.8).

### **4.8 Bivirkninger**

#### Resumé af sikkerhedsprofilen

Sikkerhedsprofilen bygger på samlet data fra 3.422 patienter behandlet med nilotinib i 13 kliniske studier med de godkendte indikationer: Voksne og pædiatriske patienter med nydiagnosticeret Philadelphiakromosom- positiv kronisk myeloid leukæmi (CML) i kronisk fase (5 kliniske studier med 2.414 patienter), voksne patienter med Philadelphiakromosom- positiv CML i kronisk og accelereret fase, som er resistente eller intolerante over for tidligere behandling, herunder imatinib (6 kliniske studier med 939 patienter) og pædiatriske patienter med Philadelphiakromosom- positiv CML i kronisk fase, som er resistente eller intolerante over for tidligere behandling, herunder imatinib (2 kliniske studier med 69 patienter). Disse samlede data svarer til eksponering i 9.039,34 patientår. Nilotinibs sikkerhedsprofil er konsistent på tværs af indikationer.

De mest almindelige bivirkninger (forekomst  $\geq 15\%$ ) fra det samlede data var: Udslæt (26,4 %), infektion i de øvre luftveje (herunder faryngitis, nasofaryngitis, rhinitis) (24,8 %), hovedpine (21,9 %), hyperbilirubinæmi (herunder forhøjet bilirubin i blodet) (18,6 %), artralgi (15,8 %), træthed (15,4 %),

kvalme (16,8 %), pruritus (16,7 %) og trombocytopeni (16,4 %).

#### Tabel over bivirkninger

Bivirkninger fra kliniske studier og rapporter efter markedsføring (tabel 3) er opstillet i henhold til MedDRA systemorganklasse og hyppighed. Hyppighedskategorier defineres ved hjælp af følgende konvention: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

**Tabel 3 Bivirkninger**

| <b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Meget almindelig:                                                           | Infektion i de øvre luftveje (herunder faryngitis, nasofaryngitis, rhinitis)                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Almindelig:                                                                 | Folikulitis, bronkitis, candidiasis (heriblandt oral candidiasis), pneumoni, gastroenteritis, urinvejsinfektion                                                                                                                                                                                                                          |
| Ikke almindelig:                                                            | Herpes virusinfektion, anal absces, candidiasis (candida infektion), furunkel, sepsis, subkutan absces, tinea pedis                                                                                                                                                                                                                      |
| Sjælden:                                                                    | Hepatitis B reaktivering                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polyper)</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Ikke almindelig:                                                            | Hudpapillom                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Sjælden:                                                                    | Oralt papillom, paraproteinæmi                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Blod og lymfesystem</b>                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Meget almindelig:                                                           | Anæmi, trombocytopeni                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Almindelig:                                                                 | Leukopeni, leukocytose, neutropeni, trombocytæmi                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Ikke almindelig:                                                            | Eosinofili, febril neutropeni, lymfopeni, pancytopeni                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Immunsystemet</b>                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Ikke almindelig:                                                            | Hypersensitivitet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Det endokrine system</b>                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Meget almindelig:                                                           | Væksthæmning                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Almindelig:                                                                 | Hypothyroidisme                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Ikke almindelig:                                                            | Hyperthyroidisme                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Sjælden:                                                                    | Sekundær hyperparathyroidisme, thyroiditis                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Metabolisme og ernæring</b>                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Almindelig:                                                                 | Forstyrrelser i elektrolytbalancen (herunder hypomagnesæmi, hyperkaliæmi, hypokaliæmi, hyponatriæmi, hypokalcæmi, hyperkalcæmi, hyperfosfatæmi), diabetes mellitus, hyperglykæmi, hyperkolesterolæmi, hyperlipidæmi, hypertriglyceridæmi, nedsat appetit, arthritis urica, hyperurikæmi, hypofosfatæmi (herunder nedsat fosfor i blodet) |
| Ikke almindelig:                                                            | Dehydrering, øget appetit, dyslipidæmi, hypoglykæmi                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Sjælden:                                                                    | Appetitforstyrrelse, tumorlyse syndrom                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Psyriske forstyrrelser</b>                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Almindelig:                                                                 | Depression, søvnløshed, angst                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Ikke almindelig:                                                            | Amnesi, konfusion, desorientering                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Sjælden:                                                                    | Dysfori                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Nervesystemet</b>                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Meget almindelig:                                                           | Hovedpine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Almindelig:                                                                 | Svimmelhed, hypæstesi, paræstesi, migræne                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Ikke almindelig:                                                            | Cerebrovaskulære hændelser, intrakranielt/cerebralt blødning, iskæmisk apopleksi, transitorisk iskæmisk attack, cerebralt infarkt, bevidstløshed (herunder synkope), tremor, opmærksomhedsforstyrrelser, hyperæstesi, dysæstesi, letargi, perifer neuropati, <i>restless legs</i> syndrom, ansigtsslammelse                              |
| Sjælden:                                                                    | Basilar arteriellenose, hjerneødem, optisk neuritis                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

|                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Øjne</b>                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Almindelig:                            | Konjunktivitis, tørre øjne (inklusive xerofthalmi), øjenirritation, hyperæmi (skleral, konjunktival, okulær), sløret syn                                                                                                                                                           |
| Ikke almindelig:                       | Nedsat syn, konjunktival blødning, nedsat synsskarphe, øjenlågsødem, blefaritis, fotopsi, allergisk konjunktivitis, diplopi, øjenblødning, smerter i øjnene, øjenpruritus, hævede øjne, okulær overfladesygdom, periorbitalt ødem, fotofobi                                        |
| Sjælden:                               | Korioretinopati, papilødem                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Øre og labyrint</b>                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Almindelig:                            | Vertigo, smerter i ørerne, tinnitus                                                                                                                                                                                                                                                |
| Ikke almindelig:                       | Nedsat hørelse (hypoacusis)                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Hjerte</b>                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Almindelig:                            | Angina pectoris, arytm (inklusive atrioventrikulært blok, hjerteflimren, ventrikulære ekstrasystoler, takykardi, atriefibrillation, bradykardi), palpitationer, QT-forlængelse på EKG, koronararteriesygdom                                                                        |
| Ikke almindelig:                       | Myokardieinfarkt, hjertemislyd, perikardiel effusion, hjertesvigt, diastolisk dysfunktion, ventresidig grenblok, perikarditis                                                                                                                                                      |
| Sjælden:                               | Cyanose, nedsat uddrivningsfraktion                                                                                                                                                                                                                                                |
| Ikke kendt:                            | Ventrikulær dysfunktion                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Vaskulære sygdomme</b>              |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Almindelig:                            | Hypertension, rødmen, perifer arteriel okklusiv sygdom                                                                                                                                                                                                                             |
| Ikke almindelig:                       | Hypertensiv krise, claudicatio intermittens, perifer arteriellenose, hæmatomer, arteriosklerose, hypotension, trombose                                                                                                                                                             |
| Sjælden:                               | Hæmoragisk shock                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Luftveje, thorax og mediastinum</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Meget almindelig:                      | Hoste                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Almindelig:                            | Dyspnø, funktionsdyspnø, epistaxis, orofaryngeal smerte                                                                                                                                                                                                                            |
| Ikke almindelig:                       | Lungeødem, pleural effusion, interstitiel lungesygdom, pleurasmerter, pleuritis, halsirritation, dysfoni, pulmonal hypertension, pibende vejtrækning                                                                                                                               |
| Sjælden:                               | Faryngolaryngeale smerter                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Mave-tarm-kanalen</b>               |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Meget almindelig:                      | Kvalme, øvre abdominalsmerter, forstoppelse, diarré, opkastning                                                                                                                                                                                                                    |
| Almindelig:                            | Pankreatitis, abdominalt ubehag, abdominal udspiling, flatulens, abdominalsmerter, dyspepsi, gastritis, gastroøsofageal reflux, hæmorroider, stomatitis                                                                                                                            |
| Ikke almindelig:                       | Gastrointestinal blødning, melæna, mundsår, smerter i øsofagus, mundtørhed, følsomme tænder (hyperæstesi tænder), dysgeusi, enterocolitis, ventrikululcus, tandkødsbetændelse, spiserørsbrok, rektalblødning                                                                       |
| Sjælden:                               | Perforation af gastrointestinal ulcus, hæmatemese, øsofageal ulcus, ulcerativ øsofagit, retroperitoneal blødning, subileus                                                                                                                                                         |
| <b>Lever og galdeveje</b>              |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Meget almindelig:                      | Hyperbilirubinæmi (inklusive forhøjet bilirubin i blodet)                                                                                                                                                                                                                          |
| Almindelig:                            | Unormal leverfunktion.                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Ikke almindelig:                       | Hepatotoksicitet, toksisk hepatitis, ikterus, kolestase, hepatomegali                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Hud og subkutane væv</b>            |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Meget almindelig:                      | Udslæt, pruritus, alopeci                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Almindelig:                            | Natlige svedeture, eksem, urticaria, hyperhidrose, kontusion, akne, dermatitis (inklusive allergisk, eksfoliativ og akneiform), tør hud, erytem                                                                                                                                    |
| Ikke almindelig:                       | Eksfoliativt udslæt, medikamentelt udsæt, smerte i huden, ekkymose, hævet ansigt, blærer, hudcyster, erythema nodosum, hyperkeratose, petekkier, fotosensibilitet, psoriasis, misfarvninger af huden, afskalning af huden, hyperpigmentering af huden, hypertrofi af huden, hudsår |
| Sjælden:                               | Erythema multiforme, palmoplantar erytrodysestesisyndrom, sebace hyperplasi, hudatrofi                                                                                                                                                                                             |

|                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Meget almindelig:                                              | Myalgi, artralgi, rygsmerter, ekstremitetssmerter                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Almindelig:                                                    | Muskuloskeletale brystsmerte, muskuloskeletale smerter, smerter i nakken, muskelsvaghed, muskelspasmer, knoglesmerter                                                                                                                                                                                        |
| Ikke almindelig:                                               | Stivhed i muskuloskeletale dele, hævede led, arthritis, smerter i siden                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Nyrer og urinveje</b>                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Almindelig:                                                    | Pollakisuri, dysuri                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Ikke almindelig:                                               | Imperiøs vandladning, nykturi, kromaturi, hæmaturi, nyresvigt, urininkontinens                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Det reproduktive system og mammae</b>                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Almindelig:                                                    | Erektile dysfunktion, menorrhagi                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Ikke almindelig:                                               | Brystsmerte, gynækomasti, hævede brystvorter                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Sjælden:                                                       | Brystspændinger                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Meget almindelig:                                              | Træthed, feber                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Almindelig:                                                    | Brystsmerte (inklusive ikke-kardielle brystsmerte), smerter, ubehag i brystet, utilpashed, asteni og perifert ødem, kulderystelse, influenzalignende sygdom                                                                                                                                                  |
| Ikke almindelig:                                               | Ansigtødem, gravitationsødem, følelse af temperaturændring i kroppen (inklusive hede, kuldefølelse), lokaliseret ødem                                                                                                                                                                                        |
| Sjælden:                                                       | Pludselige dødsfald                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Undersøgelser</b>                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Meget almindelig:                                              | Forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet lipase                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Almindelig:                                                    | Nedsat hæmoglobin, forhøjet blodamylase, forhøjet aspartataminotransferase, forhøjet alkalisk fosfatase i blodet, forhøjet gamma-glutamyltransferase, forhøjet kreatininfosfokinase i blodet, vægttab, vægtøgning, forhøjet kreatinin, forhøjet total kolesterol                                             |
| Ikke almindelig:                                               | Forhøjet laktatdehydrogenase i blodet, forhøjet urea i blodet, forhøjet ukonjugeret bilirubin i blodet, forhøjet parathyroideahormon i blodet, forhøjede triglycerider i blodet, nedsatte globuliner, forhøjet lipoprotein kolesterol (inklusive low density (LDL) og high density (HDL)), forhøjet troponin |
| Sjælden:                                                       | Nedsat glucose i blodet, nedsat insulin i blodet, forhøjet insulin i blodet, nedsat insulin C-peptid                                                                                                                                                                                                         |

Bemærk: Ikke alle bivirkninger blev observeret i pædiatriske studier.

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Pludselige dødsfald*

Der er rapporteret om usædvanlige tilfælde (0,1 til 1 %) af pludselige dødsfald for nilotinib i kliniske forsøg og/eller i "compassionate use"-programmer hos imatinib-resistente eller intolerante patienter med kronisk eller accelereret CML, der havde anamnese med tidligere hjertesygdom eller signifikante kardielle risikofaktorer (se pkt. 4.4).

#### *Reaktivering af hepatitis B*

Reaktivering af hepatitis B er beskrevet i forbindelse med behandling med BCR-ABL-tyrosinkinasehæmmere. I nogle tilfælde har dette medført akut leversvigt eller fulminant hepatitis, førende til levertransplantation eller død (se pkt. 4.4).

### Pædiatrisk population

Sikkerheden ved nilotinib hos pædiatriske patienter (fra 2 til < 18 år) med Philadelphiakromosom-positiv CML i kronisk fase (n = 58) er blevet undersøgt i ét hovedstudie over en periode på 60 måneder (se pkt. 5.1). Frekvensen, typen og sværhedsgraden af de observerede bivirkninger hos pædiatriske patienter har generelt været i overensstemmelse med det, der er observeret hos voksne patienter, med undtagelse af forhøjet hyperbilirubinæmi/bilirubin i blodet (grad 3/4: 10,3 %) og transaminaseforhøjelse (ASAT grad 3/4: 1,7 %, ALAT grad 3/4: 12,1 %), der blev rapporteret med en højere frekvens end hos voksne patienter. Bilirubin og levertransaminaseniveauer bør overvåges under behandling (se pkt. 4.2 og 4.4).

#### *Væksthæmning hos den pædiatriske population*

I et studie udført på den pædiatriske CML population, med en median eksponering på 51,9 måneder i nyligt diagnosticeret patienter og 59,9 måneder i imatinib/dasatinib-resistente eller imatinib-intolerante Ph+ CML-CP patienter, blev der observeret væksthæmning (krydsning af mindst 2 primære percentilkurver fra *baseline*) hos 8 patienter: 5 (8,6 %) krydsede 2 primære percentilkurver fra *baseline* og 3 (5,2 %) krydsede 3 primære percentilkurver fra *baseline*. Væksthæmningsrelaterede hændelser blev rapporteret hos 3 patienter (5,2 %). Der anbefales tæt monitorering af pædiatriske patienters vækst under behandling med nilotinib (se pkt. 4.4).

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Der er indrapporteret isolerede tilfælde af tilsigtet overdosering med nilotinib, hvor et ukendt antal nilotinib hårde kapsler blev indtaget i kombination med alkohol og andre lægemidler. Tilfælde inkluderede neutropeni, opkastning og døsighed. Der var ikke indrapporteret ECG-forandringer eller hepatotoksicitet. Det blev rapporteret, at patienterne kom sig.

I tilfælde af overdosering skal patienten observeres og passende støttende behandling gives.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, BCR-ABL tyrosinkinasehæmmere, ATC-kode: L01EA03

#### Virkningsmekanisme

Nilotinib er en potent hæmmer af BCR-ABL-onkoproteinets ABL-tyrosinkinaseaktivitet både i cellelinjerne og i primære Philadelphia-kromosompositive leukæmiceller. Stoffet binder sig med høj affinitet til ATP-bindingsstedet på en sådan måde, at det er en potent hæmmer af vildtype BCR-ABL og opretholder aktivitet mod 32/33-imatinibresistente muterede former af BCR-ABL. Som følge af denne biokemiske aktivitet hæmmer nilotinib selektivt proliferationen og inducerer apoptose i cellelinjer og i primære Philadelphia-kromosompositive leukæmiceller fra CML-patienter. I murine modeller af CML reducerer nilotinib som enkeltstående stof tumorbyrden og forlænger overlevelsen efter oral administration.

#### Farmakodynamisk virkning

Nilotinib har lille eller ingen virkning mod de fleste andre undersøgte proteinkinaser, inkl. Src, undtagen for PDGF-, KIT- and Ephrin-receptorkinaser, som det hæmmer ved koncentrationer inden for det interval, der opnås efter oral administration ved terapeutiske doser, der anbefales til behandling af CML (se tabel 4).

**Tabel 4 Nilotinibs kinaseprofil (fosforylation IC<sub>50</sub> nM)**

| BCR-ABL | PDGFR | KIT |
|---------|-------|-----|
| 20      | 69    | 210 |

#### Klinisk virkning

##### *Kliniske studier med nydiagnosticeret CML i kronisk fase*

Et open-label, multicenter, randomiseret fase III studie blev udført for at bestemme effekten af nilotinib vs. imatinib hos 846 voksne patienter med cytogenetisk bekræftet nydiagnosticeret

Philadelphiskromosompositiv CML i kronisk fase. Patienterne havde fået stillet diagnosen indenfor de seneste 6 måneder og var hidtil ikke behandlet, dog med undtagelse af hydroxyurea og/eller anagrelid. Patienterne blev randomiseret 1:1:1 til at modtage enten nilotinib 300 mg to gange dagligt (n=282), nilotinib 400 mg dagligt (n=281) eller imatinib 400 mg én gang dagligt (n=283). Randomiseringen blev stratificeret af Sokal risikoscoren ved tidspunktet for diagnosen.

*Baseline* karakteristika var velbalanceret mellem de tre behandlingsarme. Gennemsnitlig alder var 47 år i begge nilotinib-arme og 46 år i imatinib-armen; med 12,8 %, 10,0 % og 12,4 % af patienterne værende  $\geq 65$  år i hhv. behandlingsarmene for nilotinib 300 mg to gange dagligt, nilotinib 400 mg to gange dagligt og imatinib 400 mg én gang dagligt. Der var en lille overvægt af kvindelige patienter (56,0 %, 62,3 % og 55,8 %, i hhv. nilotinib 300 mg to gange dagligt, 400 mg to gange dagligt and imatinib 400 mg én gang dagligt). Over 60 % af alle patienterne var kaukasier og 25 % af alle patienterne var asiater.

Det primære dataanalyse-tidspunkt var, da alle 846 patienter havde afsluttet 12 måneders behandling (eller afsluttet tidligere). Efterfølgende analyser afspejler, når patienter har fuldført 24, 36, 48, 60 og 72 måneders behandling (eller afsluttet tidligere). Den mediane behandlingstid var ca. 70 måneder for nilotinib-grupperne og 64 måneder for imatinib-gruppen. Gennemsnitsdosis var hhv. 593 mg/dag for nilotinib 300 mg to gange dagligt, 772 mg/dag for nilotinib 400 mg to gange dagligt og 400 mg/dag for imatinib 400 mg én gang dagligt. Dette studie er stadig i gang.

Det primære effektendepunkt var major molekulært respons (MMR) ved 12 måneder. MMR var defineret som  $\leq 0,1$  % BCR-ABL/ABL% på en international skala (IS) målt ved RQ-PCR, som modsvarer til en  $\geq 3$  log-reduktion af BCR-ABL-transkript fra den standardiserede *baseline*. MMR-rate ved 12 måneder var statistisk signifikant højere for nilotinib 300 mg to gange dagligt sammenlignet med imatinib 400 mg én gang dagligt (44,3 % vs. 22,3 %,  $p < 0,0001$ ). MMR raten ved 12 måneder var også statistisk signifikant højere for nilotinib 400 mg to gange dagligt sammenlignet med imatinib 400 mg én gang dagligt (42,7 % vs. 22,3 %,  $p < 0,0001$ ).

Raten for MMR ved 3, 6, 9 og 12 måneder var hhv. 8,9 %, 33,0 %, 43,3 % and 44,3 % for nilotinib 300 mg to gange dagligt, 5,0 %, 29,5 %, 38,1 % og 42,7 % for nilotinib 400 mg to gange dagligt, og 0,7 %, 12,0 %, 18,0 % and 22,3 % for imatinib 400 mg én gang dagligt.

Raten for MMR ved 12, 24, 36, 48, 60 og 72 måneder er præsenteret i tabel 5.

**Tabel 5 MMR-rate**

|                                       | Nilotinib 300 mg<br>to gange dagligt<br>n=282<br>(%) | Nilotinib 400 mg<br>to gange dagligt<br>n=281<br>(%) | Imatinib 400 mg<br>én gang dagligt<br>n=283<br>(%) |
|---------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| <b>MMR ved 12 måneder</b>             |                                                      |                                                      |                                                    |
| Respons (95 % CI)                     | 44,3 <sup>1</sup> (38,4; 50,3)                       | 42,7 <sup>1</sup> (36,8; 48,7)                       | 22,3 (17,6; 27,6)                                  |
| <b>MMR ved 24 måneder</b>             |                                                      |                                                      |                                                    |
| Respons (95 % CI)                     | 61,7 <sup>1</sup> (55,8; 67,4)                       | 59,1 <sup>1</sup> (53,1; 64,9)                       | 37,5 (31,8; 43,4)                                  |
| <b>MMR ved 36 måneder<sup>2</sup></b> |                                                      |                                                      |                                                    |
| Respons (95 % CI)                     | 58,5 <sup>1</sup> (52,5; 64,3)                       | 57,3 <sup>1</sup> (51,3; 63,2)                       | 38,5 (32,8; 44,5)                                  |
| <b>MMR ved 48 måneder<sup>3</sup></b> |                                                      |                                                      |                                                    |
| Respons (95 % CI)                     | 59,9 <sup>1</sup> (54,0; 65,7)                       | 55,2 (49,1; 61,1)                                    | 43,8 (38,0; 49,8)                                  |
| <b>MMR ved 60 måneder<sup>4</sup></b> |                                                      |                                                      |                                                    |
| Respons (95 % CI)                     | 62,8 (56,8; 68,4)                                    | 61,2 (55,2; 66,9)                                    | 49,1 (43,2; 55,1)                                  |
| <b>MMR ved 72 måneder<sup>5</sup></b> |                                                      |                                                      |                                                    |
| Respons (95 % CI)                     | 52,5 (46,5; 58,4)                                    | 57,7 (51,6; 63,5)                                    | 41,7 (35,9; 47,7)                                  |

<sup>1</sup> Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test p-værdi for responsrate (vs. imatinib 400 mg)  $< 0,0001$

<sup>2</sup> Kun patienter, der var i MMR på et bestemt tidspunkt, er inkluderet som respondenter for det pågældende tidspunkt. I alt 199 (35,2 %) af alle patienter var ikke evaluerbare for MMR ved 36 måneder (87 i nilotinib-gruppen, der fik 300 mg to gange dagligt og 112 i imatinib-gruppen) på grund af manglende/ikke evaluerbare PCR-vurderinger (n=17), atypiske transkriptioner ved *baseline* (n=7), eller ophør før 36-måneder

(n=175).

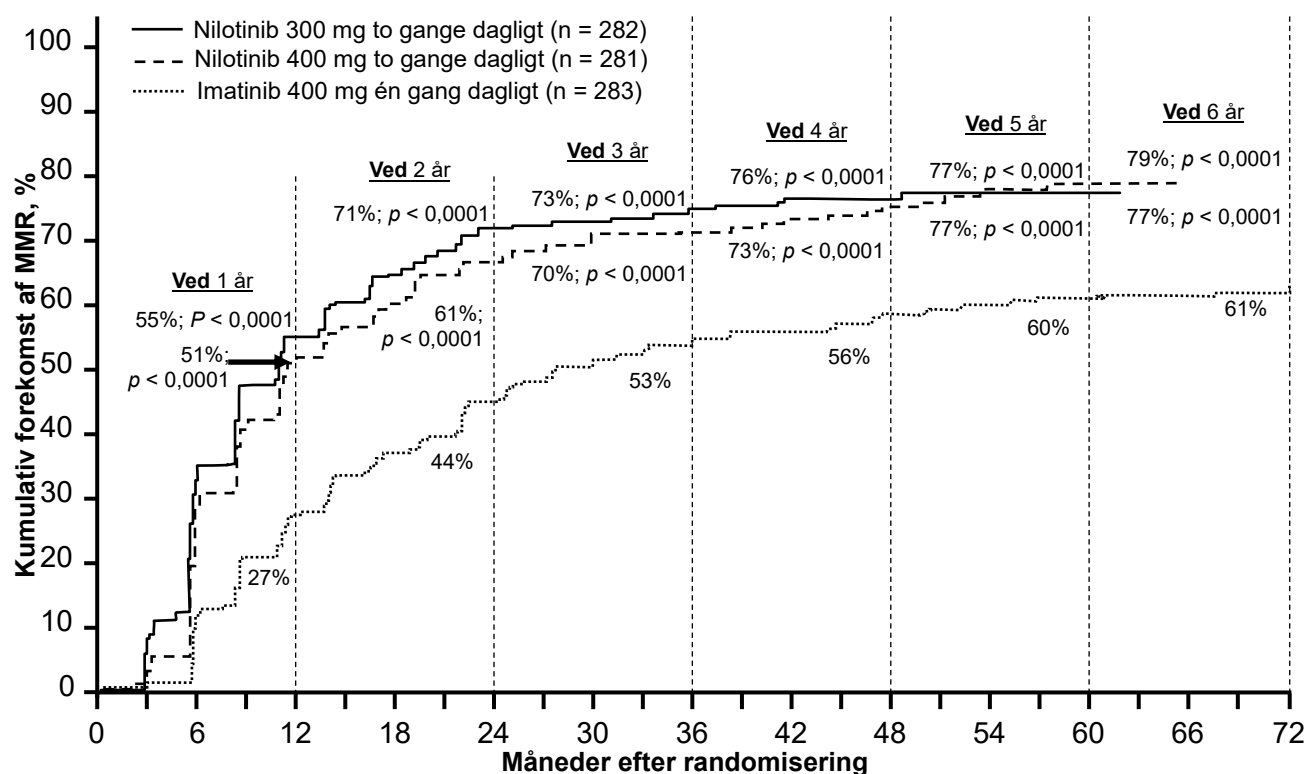
<sup>3</sup> Kun patienter, der var i MMR på et bestemt tidspunkt, er inkluderet som respondenter på det pågældende tidspunkt. I alt 305 (36,1 %) af alle patienter var ikke evaluerbare for MMR ved 48 måneder (98 i nilotinib-gruppen, der fik 300 mg to gange dagligt, 88 i nilotinib-gruppen, der fik 400 mg to gange dagligt, og 119 i imatinib-gruppen) på grund af manglende/ikke evaluerbare PCR-vurderinger (n=18), atypiske transkriptioner ved *baseline* (n=8) eller ophør før 48-måneder (n=279).

<sup>4</sup> Kun patienter, der var i MMR på et bestemt tidspunkt, indgår som respondenter for det tidspunkt. I alt 322 (38,1 %) af alle patienter var ikke evaluerbare for MMR efter 60 måneder (99 i nilotinib 300 mg to gange dagligt gruppen, 93 i nilotinib 400 mg to gange dagligt gruppen og 130 i imatinib-gruppen) på grund af manglende / ikke evaluerbare PCR-vurderinger (n=9), atypiske transkripter ved *baseline* (n=8) eller seponering forud for 60-måneders tidspunktet (n=305).

<sup>5</sup> Kun patienter, der var i MMR på et bestemt tidspunkt, indgår som respondenter for det tidspunkt. I alt 395 (46,7 %) af alle patienter var ikke evaluerbare for MMR efter 72 måneder (130 i nilotinib 300 mg to gange dagligt gruppen, 110 i nilotinib 400 mg to gange dagligt gruppen og 155 i imatinib-gruppen) på grund af manglende / ikke evaluerbare PCR-vurderinger (n=25), atypiske transkripter ved *baseline* (n=8) eller seponering forud for 72-måneders tidspunktet (n=362).

Raterne for MMR ved forskellige tidspunkter (inklusive patienter, der opnåede MMR ved eller før disse tidspunkter som respondenter) er angivet i den kumulative incidens af MMR (se figur 1).

**Figur 1 Kumulativ incidens af MMR**



MMR-raten for alle Sokal-risikogrupper ved alle tidspunkter forblev konstant højere i de to nilotinib-grupper end i imatinib-gruppen.

I en retrospektiv analyse opnåede 91 % (234/258) af patienterne, der fik nilotinib 300 mg to gange dagligt, BCR-ABL-niveauer  $\leq 10$  % efter 3 måneders behandling sammenlignet med 67 % (176/264) af de patienter, der fik imatinib 400 mg én gang dagligt. Patienter med BCR-ABL niveauer  $\leq 10$  % efter 3 måneders behandling viser en større total overlevelse ved 72 måneder sammenlignet med dem, der ikke opnåede dette molekyllære respons-niveau (hhv. 94,5 % vs. 77,1 % [ $p=0,0005$ ]).

Baseret på Kaplan-Meier analysen af tiden til første MMR var sandsynligheden for at opnå MMR på forskellig tid højere for både nilotinib 300 mg og 400 mg to gange dagligt sammenlignet med imatinib 400 mg én gang dagligt (HR=2,17 og stratificeret log-rank  $p < 0,0001$  mellem nilotinib 300 mg to gange dagligt and imatinib 400 mg én gang dagligt, HR=1,88 og stratificeret log-rank  $p < 0,0001$ ).

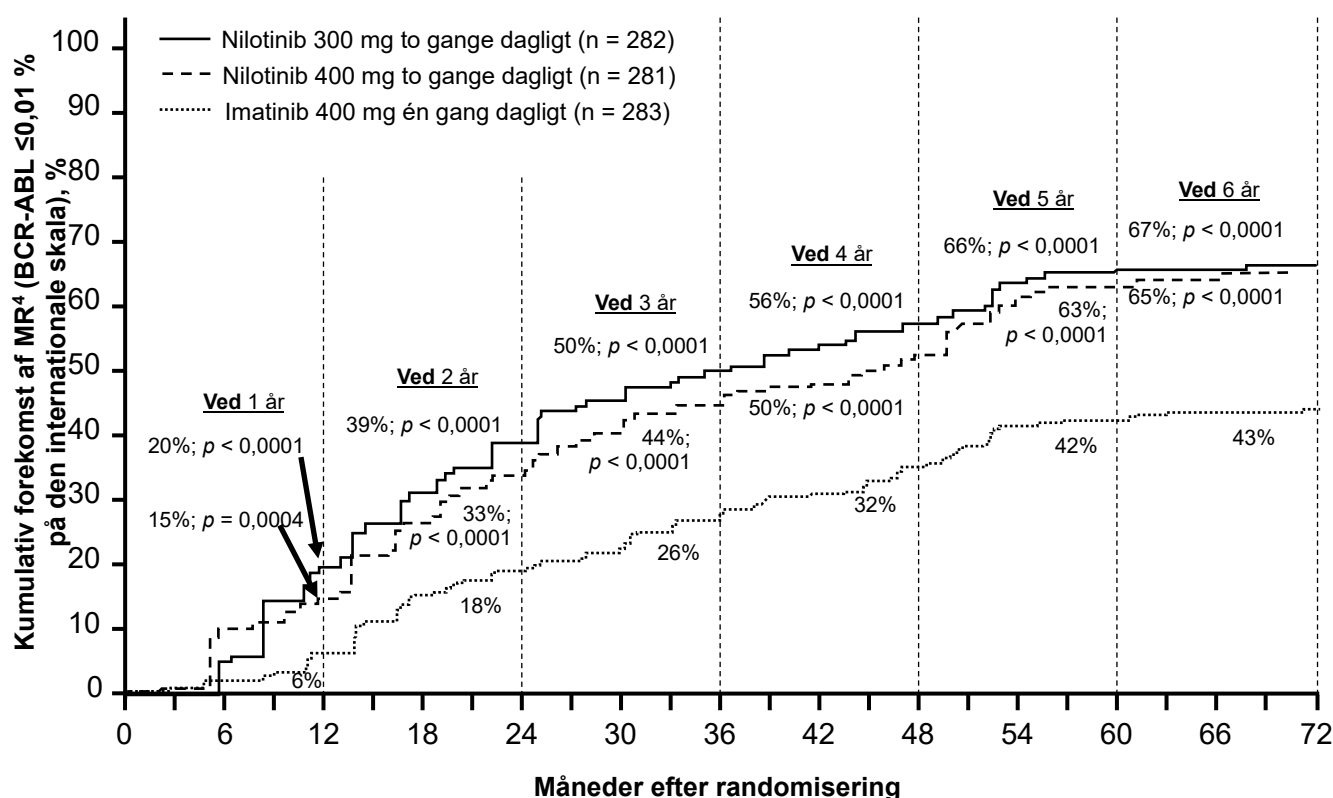
mellem nilotinib 400 mg to gange dagligt og imatinib 400 mg én gang dagligt).

Andelen af patienter, der fik et molekylært respons på  $\leq 0,01$  % og  $\leq 0,0032$  % ved IS på forskellige tidspunkter er angivet i tabel 6 og andelen af patienter, der fik et molekylært respons på  $\leq 0,01$  % og  $\leq 0,0032$  % ved IS på forskellige tidspunkter er angivet i figurene 2 og 3. Molekylære respons på  $\leq 0,01$  % og  $\leq 0,0032$  % ved IS svarer til en log-reduktion på henholdsvis  $\geq 4$  og  $\geq 4,5$  af BCR-ABL-transkriptioner fra standardiseret *baseline*.

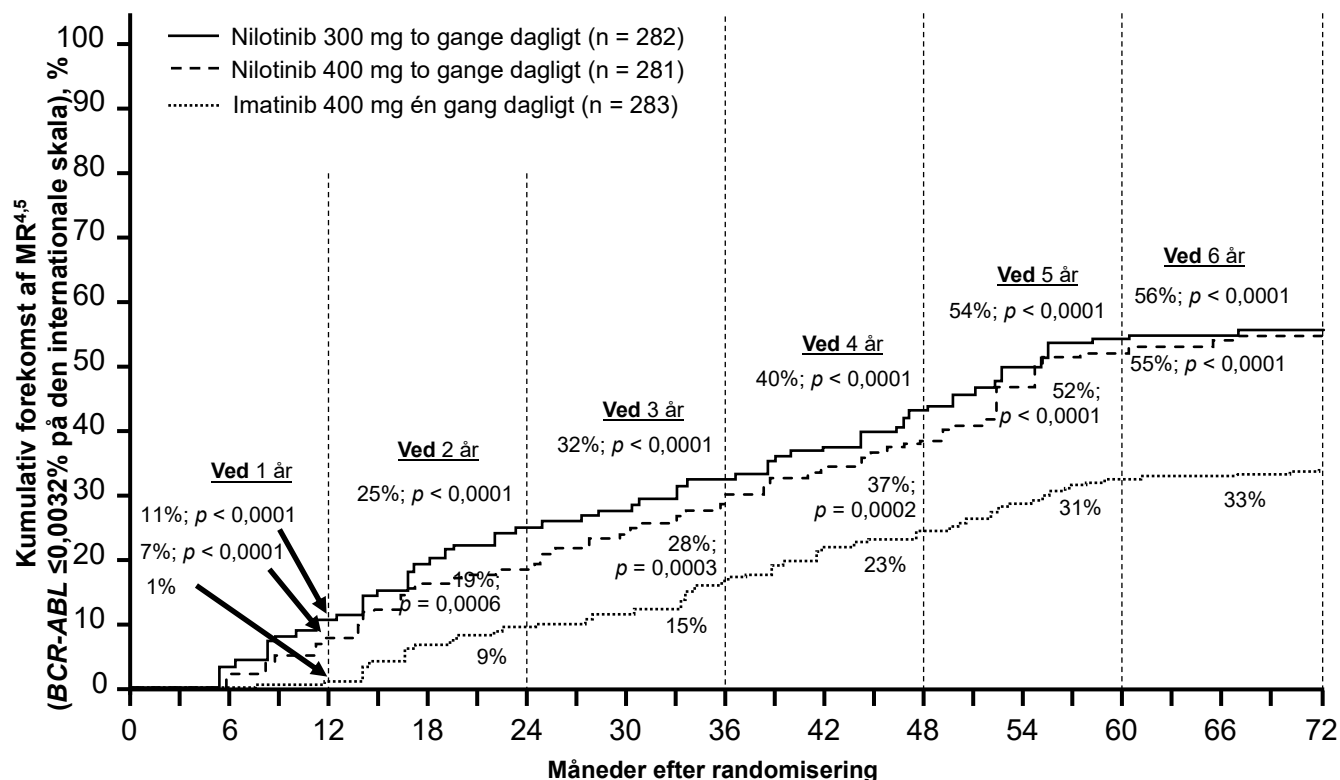
**Tabel 6** Andele af patienter, der havde molekylært respons på  $\leq 0,01$  % (4 log-reduktion) og  $\leq 0,0032$  % (4,5 log-reduktion)

|                | Nilotinib<br>300 mg to gange dagligt<br>n=282<br>(%) |                 | Nilotinib<br>400 mg to gange dagligt<br>n=281<br>(%) |                 | Imatinib<br>400 mg én gang dagligt<br>n=283<br>(%) |                 |
|----------------|------------------------------------------------------|-----------------|------------------------------------------------------|-----------------|----------------------------------------------------|-----------------|
|                | $\leq 0,01$ %                                        | $\leq 0,0032$ % | $\leq 0,01$ %                                        | $\leq 0,0032$ % | $\leq 0,01$ %                                      | $\leq 0,0032$ % |
| Ved 12 måneder | 11,7                                                 | 4,3             | 8,5                                                  | 4,6             | 3,9                                                | 0,4             |
| Ved 24 måneder | 24,5                                                 | 12,4            | 22,1                                                 | 7,8             | 10,2                                               | 2,8             |
| Ved 36 måneder | 29,4                                                 | 13,8            | 23,8                                                 | 12,1            | 14,1                                               | 8,1             |
| Ved 48 måneder | 33,0                                                 | 16,3            | 29,9                                                 | 17,1            | 19,8                                               | 10,2            |
| Ved 60 måneder | 47,9                                                 | 32,3            | 43,4                                                 | 29,5            | 31,1                                               | 19,8            |
| Ved 72 måneder | 44,3                                                 | 31,2            | 45,2                                                 | 28,8            | 27,2                                               | 18,0            |

**Figur 2** Kumulativ forekomst af molekylært respons på  $\leq 0,01$  % (4-log-reduktion)



**Figur 3 Kumulativ forekomst af molekulært respons på  $\leq 0,0032$  % (4,5 log-reduktion)**



Baseret på Kaplan-Meier-estimer af varigheden af første MMR var andelen af patienter, der opretholdt responset i 72 måneder, blandt patienter, der opnåede MMR, 92,5 % (95 % CI: 88,6-96,4 %) i gruppen, der fik nilotinib 300 mg to gange dagligt, 92,2 % (95 % CI: 88,5-95,9 %) i gruppen, der fik nilotinib 400 mg to gange dagligt, og 88,0 % (95 % CI: 83,0-93,1 %) i gruppen, der fik imatinib 400 mg én gang dagligt.

Komplet cytogenetisk respons (CCyR) var defineret som 0 % Ph+ metafaser i knoglemarven baseret på et minimum af 20 evaluerede metafaser. Bedste CCyR rate ved 12 måneder (inkluderer patienter, som opnåede CCyR på eller før den 12 måned, som respondenter) var statistisk højere for både nilotinib 300 mg og 400 mg to gange dagligt sammenlignet med imatinib 400 mg én gang dagligt, se tabel 7.

CCyR-rate ved 24 måneder (inkluderer patienter, der opnåede CCyR ved eller før 24 måneders-tidspunktet, som respondenter) var statistisk signifikant højere for både gruppen, der fik nilotinib 300 mg to gange dagligt, og gruppen, der fik nilotinib 400 mg to gange dagligt, sammenlignet med gruppen, der fik imatinib 400 mg én gang dagligt.

**Tabel 7 Bedste CCyR rate**

|                                                                              | Nilotinib 300 mg<br>to gange dagligt<br>n=282<br>(%) | Nilotinib 400 mg<br>to gange dagligt<br>n=281<br>(%) | Imatinib 400 mg<br>én gang dagligt<br>n=283<br>(%) |
|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| <b>Ved 12 måneder</b>                                                        |                                                      |                                                      |                                                    |
| Respons (95 % CI)                                                            | 80,1 (75,0; 84,6)                                    | 77,9 (72,6; 82,6)                                    | 65,0 (59,2; 70,6)                                  |
| Intet respons                                                                | 19,9                                                 | 22,1                                                 | 35,0                                               |
| CMH test p-værdi for responsrate<br>(vs. imatinib 400 mg én gang<br>dagligt) | <0,0001                                              | 0,0005                                               |                                                    |
| <b>Ved 24 måneder</b>                                                        |                                                      |                                                      |                                                    |
| Respons (95 % CI)                                                            | 86,9 (82,4; 90,6)                                    | 84,7 (79,9; 88,7)                                    | 77,0 (71,7; 81,8)                                  |
| Intet respons                                                                | 13,1                                                 | 15,3                                                 | 23,0                                               |
| CMH test p-værdi for responsrate                                             | 0,0018                                               | 0,0160                                               |                                                    |

|                                       |  |  |  |
|---------------------------------------|--|--|--|
| (vs. imatinib 400 mg én gang dagligt) |  |  |  |
|---------------------------------------|--|--|--|

Baseret på Kaplan-Meier-estimerer var andelen af patienter, der opretholdt responset i 72 måneder, blandt patienter, der opnåede CCyR, 99,1 % (95 % CI: 97,9-100 %) i gruppen, der fik nilotinib 300 mg to gange dagligt, 98,7 % (95 % CI: 97,1-100 %) i gruppen, der fik nilotinib 400 mg to gange dagligt, og 97,0 % (95 % CI: 94,7-99,4 %) i gruppen, der fik imatinib 400 mg én gang dagligt.

Progression til accelereret fase eller blastkrise i behandling er defineret som tiden, der går fra randomiseringsdatoen til den første dokumenterede sygdomsprogression til accelereret fase eller blastkrise eller til CML-relateret død. Progression til accelereret fase eller blastkrise i behandling blev observeret hos totalt 17 patienter: 2 patienter på nilotinib 300 mg to gange dagligt, 3 patienter på nilotinib 400 mg to gange dagligt og 12 patienter på imatinib 400 mg én gang dagligt. De estimerede rater af patienter uden progression til accelereret fase eller blastkrise ved 72 måneder, var henholdsvis 99,3 %, 98,7 % og 95,2 % (HR=0,1599 og stratificeret log-rank p=0,0059 mellem nilotinib 300 mg to gange dagligt og imatinib én gang dagligt, HR=0,2457 og stratificeret log-rank p=0,0185 mellem nilotinib 400 mg to gange dagligt og imatinib én gang dagligt). Der blev ikke rapporteret nye tilfælde af progression til accelereret fase/blastkrise under behandling efter 2-års-analysen.

Ved inklusion af klonal evolution som et kriterie for progression progredierede i alt 25 patienter til accelereret fase eller blastkrise i behandling ved cut-off datoen (3 i gruppen, der fik nilotinib 300 mg to gange dagligt, 5 i gruppen, der fik nilotinib 400 mg to gange dagligt, og 17 i gruppen, der fik imatinib 400 mg én gang dagligt). De estimerede rater af patienter uden progression til accelereret fase eller blastkrise inklusive klonal evolution ved 72 måneder var henholdsvis 98,7 %, 97,9 % og 93,2 % (HR=0,1626 og stratificeret log-rank p=0,0009 mellem nilotinib 300 mg to gange dagligt og imatinib én gang dagligt, HR=0,2848 og stratificeret log-rank p=0,0085 mellem nilotinib 400 mg to gange dagligt og imatinib én gang dagligt). Der blev ikke rapporteret progression til accelereret fase/blastkrise efter 2 års analysen.

I alt 55 patienter døde under behandlingen eller under followup efter behandlingsophør (21 i gruppen, der fik nilotinib 300 mg to gange dagligt, 11 i gruppen, der fik nilotinib 400 mg to gange dagligt, og 23 i gruppen, der fik imatinib 400 mg én gang dagligt). 26 af disse 55 dødsfald var relateret til CML (6 i gruppen, der fik nilotinib 300 mg to gange dagligt, 4 i gruppen, der fik nilotinib 400 mg to gange dagligt, og 16 i gruppen, der fik imatinib 400 mg én gang dagligt). De estimerede rater af patienter, der var i live ved 72 måneder, var henholdsvis 91,6 %, 95,8 % og 91,4 % (HR=0,8934 og stratificeret log-rank p=0,7085 mellem nilotinib 300 mg to gange dagligt og imatinib, HR=0,4632 og stratificeret log-rank p=0,0314, mellem nilotinib 400 mg to gange dagligt og imatinib). Hvis kun CML-relaterede dødsfald tages i betragtning, var de estimerede rater for total overlevelse ved 72 måneder henholdsvis 97,7 %, 98,5 % og 93,9 % (HR=0,3694 og stratificeret log-rank p=0,0302 mellem nilotinib 300 mg to gange dagligt og imatinib, HR=0,2433 og stratificeret log-rank p=0,0061, mellem nilotinib 400 mg to gange dagligt og imatinib).

#### Kliniske studier med imatinib-resistente eller intolerante patienter med kronisk eller accelereret CML

Der blev udført et open label-, ukontrolleret, multicenter-, fase II-forsøg for at fastslå nilotinibs virkning hos imatinib-resistente eller -intolerante voksne patienter med CML med separate behandlingsarme for kronisk og accelereret CML. Virkningen var baseret på 321 rekrutterede CP-patienter og 137 rekrutterede AP-patienter. Denne mediane behandlingsvarighed var 561 dage for CP-patienter og 264 dage for AP-patienter (se tabel 8). Nilotinib blev administreret kontinuerligt (to gange dagligt 2 timer efter et måltid og uden mad i mindst en time efter administrationen), medmindre der var tegn på utilstrækkelig respons eller sygdomsprogression. Dosis var 400 mg to gange dagligt, og dosisskalering til 600 mg to gange dagligt var tilladt.

**Tabel 8 Eksponeringsvarighed med nilotinib**

|                                                              | Kronisk CML<br>n=321 | Accelereret CML<br>n=137 |
|--------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------|
| Mediane behandlingsvarighed i dage<br>(25. og 75. percentil) | 561<br>(196-852)     | 264<br>(115-595)         |

Resistens over for imatinib inkluderede manglende fuldstændig hæmatologisk respons (ved 3 måneder), cytogenetisk respons (ved 6 måneder) eller større cytogenetisk respons (ved 12 måneder) eller sygdomsprogression efter en tidligere cytogenetisk eller hæmatologisk respons. Imatinibintolerans omfattede patienter, som ophørte med imatinib på grund af toksicitet, og som ikke havde større cytogenetisk respons ved rekruttering til studiet.

Overordnet var 73 % af patienterne imatinib-resistente, mens 27 % var imatinib-intolerante. De fleste af patienterne havde et langt forløb med CML med ekstensiv forudgående behandling med andre antineoplastiske stoffer, inkl. imatinib, hydroxyurea, interferon, og nogle med mislykket organtransplantation (tabel 9). Den mediane højeste tidligere imatinib-dosis havde været 600 mg/dag. Den højeste tidligere imatinib-dosis var  $\geq 600$  mg/dag hos 74 %, hvor 40 % af patienterne modtog imatinib-doser  $\geq 800$  mg/dag.

**Tabel 9 CML-sygdomskaraktetika**

|                                                                                 | Kronisk CML<br>(n=321) | Accelereret CML<br>(n=137)* |
|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------|
| Mediantid siden diagnose<br>(interval)                                          | 58<br>(5-275)          | 71<br>(2-298)               |
| Imatinib                                                                        |                        |                             |
| Resistent                                                                       | 226 (70 %)             | 109 (80 %)                  |
| Intolerant uden MCyR                                                            | 95 (30 %)              | 27 (20 %)                   |
| Median behandlingstid med imatinib i<br>dage<br>(25. og 75. percentil)          | 975<br>(519-1.488)     | 857<br>(424-1.497)          |
| Tidligere hydroxyurea                                                           | 83 %                   | 91 %                        |
| Tidligere interferon                                                            | 58 %                   | 50 %                        |
| Tidligere knoglemarvstransplantation                                            | 7 %                    | 8 %                         |
| * Der mangler information om imatinibresistens/intoleransstatus for en patient. |                        |                             |

Det primære endepunkt hos CP-patienterne var MCyR (major cytogenetisk respons) defineret som elimination (CCyR, complete cytogenetisk respons) eller signifikant reduktion til  $<35$  % Ph<sup>+</sup> metafaser (partiell cytogenetisk respons) af Ph<sup>+</sup> hæmatopoietiske celler. CHR (komplet hæmatologisk respons) hos CP-patienter blev evalueret som et sekundært endepunkt. Det primære endepunkt hos AP-patienterne var overordnet bekræftet hæmatologisk respons (HR) defineret som enten CHR, ingen tegn på leukæmi eller tilbagevenden til kronisk fase.

#### *Kronisk fase*

MCyR-raten hos 321 CP-patienter var 51 %. De fleste respondenter opnåede MCyR hurtigt inden for 3 måneder (median 2,8 måneder) efter start af nilotinib-behandlingen, og det blev opretholdt. Mediantiden til CCyR var lige godt 3 måneder (median 3,4 måneder). Af de patienter, som opnåede MCyR, var responset opretholdt hos 77 % (95 % CI: 70-84 %) ved måned 24. Median varighed af MCyR blev ikke fastlagt. Af de patienter, som nåede CCyR, var responset opretholdt hos 85 % (95 % CI: 78-93 %) ved måned 24. Median varighed af CCyR blev ikke fastlagt. Patienter med CHR ved *baseline* opnåede MCyR hurtigere (1,9 vs. 2,8 måneder). Af CP-patienterne uden *baseline*-CHR opnåede 70 % CHR. Den mediane tid til CHR var 1 måned, og den mediane varighed af CHR var 32,8 måneder. Den estimerede 24 måneders totale overlevelse hos CML-CP-patienter var 87 %.

#### *Accelereret fase*

Den overordnede, bekræftede HR-rate hos 137 AP-patienter var 50 %. De fleste respondenter nåede et HR tidligt med nilotinib-behandling (median 1,0 måned), og de har været vedvarende (medianvarighed på den bekræftede HR var 24,2 måneder). Af de patienter, som opnåede HR, var responset opretholdt hos 53 % (95 % CI: 39-67 %) ved måned 24. MCyR-raten var 30 % med en median tid til respons på 2,8 måneder. Af de patienter, som opnåede MCyR, var responset opretholdt hos 63 % (95 % CI: 45-80 %) ved måned 24. Median varighed af MCyR var 32,7 måneder. Den estimerede 24 måneders totale overlevelse hos CML-AP patienter var 70 %.

Responsraterne for de to behandlingsarme er anført i tabel 10.

**Tabel 10 Respons hos CML**

| (Bedste responsrate)     | Kronisk fase         |                      |                         | Accelereret fase     |                      |                   |
|--------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|----------------------|----------------------|-------------------|
|                          | Intolerant<br>(n=95) | Resistent<br>(n=226) | Total<br>(n=321)        | Intolerant<br>(n=27) | Resistent<br>(n=109) | Total*<br>(n=137) |
| Hæmatologisk respons (%) |                      |                      |                         |                      |                      |                   |
| Overordnet (95 % CI)     | -                    | -                    | -                       | 48 (29-68)           | 51 (42-61)           | 50 (42-59)        |
| Fuldstændig              | 87 (74-94)           | 65 (56-72)           | 70 <sup>1</sup> (63-76) | 37                   | 28                   | 30                |
| NEL                      | -                    | -                    | -                       | 7                    | 10                   | 9                 |
| Tilbage til CP           | -                    | -                    | -                       | 4                    | 13                   | 11                |
| Cytogenetisk respons (%) |                      |                      |                         |                      |                      |                   |
| Større (95 % CI)         | 57 (46-67)           | 49 (42-56)           | 51 (46-57)              | 33 (17-54)           | 29 (21-39)           | 30 (22-38)        |
| Komplet                  | 41                   | 35                   | 37                      | 22                   | 19                   | 20                |
| Partiel                  | 16                   | 14                   | 15                      | 11                   | 10                   | 10                |

NEL = ingen tegn på leukæmi/knoglemarvsrespons

<sup>1</sup> 114 CP-patienter havde en CHR ved *baseline* og kunne derfor ikke vurderes med henblik på fuldstændig hæmatologisk respons

\* Der mangler information om imatinibresistens/intoleransstatus hos en patient.

Effektdata fra patienter med CML-BC er endnu ikke tilgængelige. Der var også inkluderet separate behandlingsarme i fase II-studiet for at undersøge nilotinib på en gruppe CP- og AP-patienter, som havde fået ekstensiv tidligere behandling, inkl. et tyrosinkinasehæmmende stof, ud over imatinib. Af disse patienter var 30/36 (83 %) behandlingsresistente, ikke intolerante. Hos 22 CP-patienter, der blev evalueret med henblik på virkning, inducerede nilotinib en MCyR-rate på 32 % og en CHR-rate på 50 %. Hos 11 AP-patienter, der blev evalueret med henblik på virkning, inducerede behandlingen en overordnet HR-rate på 36 %.

Efter imatinib-svigt blev 24 forskellige BCR-ABL-mutationer noteret hos 42 % af de CML-CP-patienter og 54 % af de CML-AP-patienter, som blev evalueret med henblik på mutationer. Nilotinib viste virkning hos patienter med forskellige BCR-ABL-mutationer, der associeres med imatinib-resistens, undtagen T315I.

#### Seponering af behandling hos voksne Ph+ CML-patienter i kronisk fase, som har været i behandling med nilotinib som førstelinjebehandling og som har opnået et vedvarende dybt molekylært respons

I et enkeltarmet, ikke-blindet studie blev der rekrutteret 215 voksne patienter med Ph+ CML i kronisk fase, som havde fået nilotinib som førstelinjebehandling i  $\geq 2$  år og havde opnået MR4.5 målt ved BCR-ABL-testen *MolecularMD MRDx*. Patienterne skulle fortsætte behandling med nilotinib i yderligere 52 uger (nilotinib-konsolideringsfase). 190 af 215 patienter (88,4 %) nåede fasen for TFR efter at have opnået et vedvarende dybt molekylært respons under konsolideringsfasen, som defineret ved følgende kriterier:

- de 4 sidste kvartalsvise vurderinger (foretaget hver 12. uge) var mindst MR4.0 (BCR-ABL/ABL  $\leq 0,01$  % IS) og opretholdt i et år
- den sidste vurdering var MR4.5 (BCR-ABL/ABL  $\leq 0,0032$  % IS)
- højst to vurderinger lå mellem MR4.0 og MR4.5 ( $0,0032$  % IS < BCR-ABL/ABL  $\leq 0,01$  % IS).

Det primære endepunkt var procentdelen af patienter i MMR 48 uger efter start på TFR-fasen (hvor alle patienter, som genoptog behandlingen, ansås for at være ikke-responderter).

**Tabel 11 Behandlingsfri remission efter førstelinjebehandling med nilotinib**

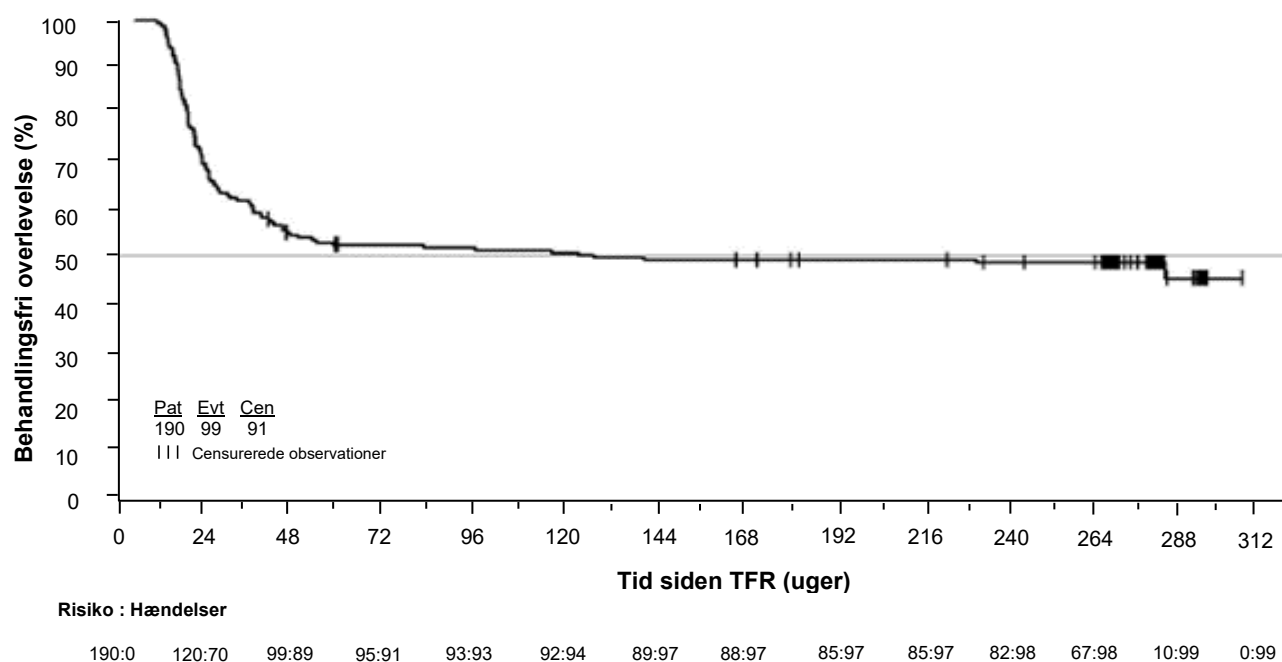
| Patienter som gik ind i TFR-fasen                        | 190                                |                                                 |
|----------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------------|
| uger efter start på TFR-fase                             | 48 uger                            | 264 uger                                        |
| patienter som forblev i MMR eller bedre                  | 98 (51,6 %, [95 % CI: 44,2; 58,9]) | 79 <sup>[2]</sup> (41,6 %; 95 % CI: 34,5; 48,9) |
| Patienter som har afsluttet TFR-fase                     | 93 <sup>[1]</sup>                  | 109                                             |
| på grund af tab af MMR                                   | 88 (46,3 %)                        | 94 (49,5 %)                                     |
| på grund af andre årsager                                | 5                                  | 15                                              |
| Patienter der har genoptaget behandling efter tab af MMR | 86                                 | 91                                              |
| genvundet MMR                                            | 85 (98,8 %)                        | 90 (98,9 %)                                     |
| genvundet MR4.5                                          | 76 (88,4 %)                        | 84 (92,3 %)                                     |

[1] En patient havde ikke tab af MMR efter uge 48 men seponerede behandling under TFR-fasen.

[2] For 2 patienter var PCR-vurdering ikke tilgængelig i uge 264, og derfor blev deres respons ikke medtaget ved data-cut-off for uge 264.

Tidspunktet for hvor 50 % af alle genbehandlede patienter genvandt MMR og MR4.5 var henholdsvis 7 og 12,9 uger. Efter genoptaget behandling var den samlede hyppighed for genvundet MMR og MR4.5 henholdsvis 97,8 % (89/91 patienter) efter 24 uger og 91,2 % (83/91 patienter) efter 48 uger.

Den estimerede Kaplan-Meier mediantid for behandlingsfri overlevelse (TFS) var 120,1 uger (95 % CI: 36,9; ikke estimerbar [NE]) (figur 4); 91 af 190 patienter (47,9 %) havde ikke en TFS-hændelse.

**Figur 4 Estimeret Kaplan-Meier behandlingsfri overlevelse efter start af TFR (fuld analyse)**

#### Seponering af behandling hos voksne CML-patienter i kronisk fase, som har opnået et vedvarende dybt molekylært respons på nilotinib behandling efter tidligere behandling med imatinib

Et enkeltarmet, ikke-blindet studie omfattede 163 voksne patienter med Ph+ CML i kronisk fase, som blev behandlet med tyrosinkinase-hæmmere (TKIs) i  $\geq 3$  år (imatinib som førstelinje TKI behandling i mere end 4 uger uden dokumenteret MR4.5 på imatinib ved tidspunktet for skift til nilotinib, fulgt af skift til nilotinib i mindst 2 år), og som opnåede MR4.5 ved behandling med nilotinib målt ved BCR-ABL-testen *MolecularMD MRDx*. Patienterne skulle fortsætte behandlingen med nilotinib i yderligere 52 uger (nilotinib konsolideringsfasen). 126 ud af 163 patienter (77,3 %) indgik i TFR fasen efter at have opnået et vedvarende dybt molekylært respons under konsolideringsfasen, som defineret ved følgende kriterie:

- de 4 sidste kvartalsvise vurderinger (foretaget hver 12. uge) bekræftede at MR4.5 (BCR-ABL/ABL  $\leq 0.0032\%$  IS) var opretholdt over et år.

Det primære endepunkt var procentdelen af patienter der opretholdt MR4.0 eller MMR i 48 uger efter behandlingsophør.

**Tabel 12 Behandlingsfri remission efter behandling med nilotinib efter tidligere behandling med imatinib**

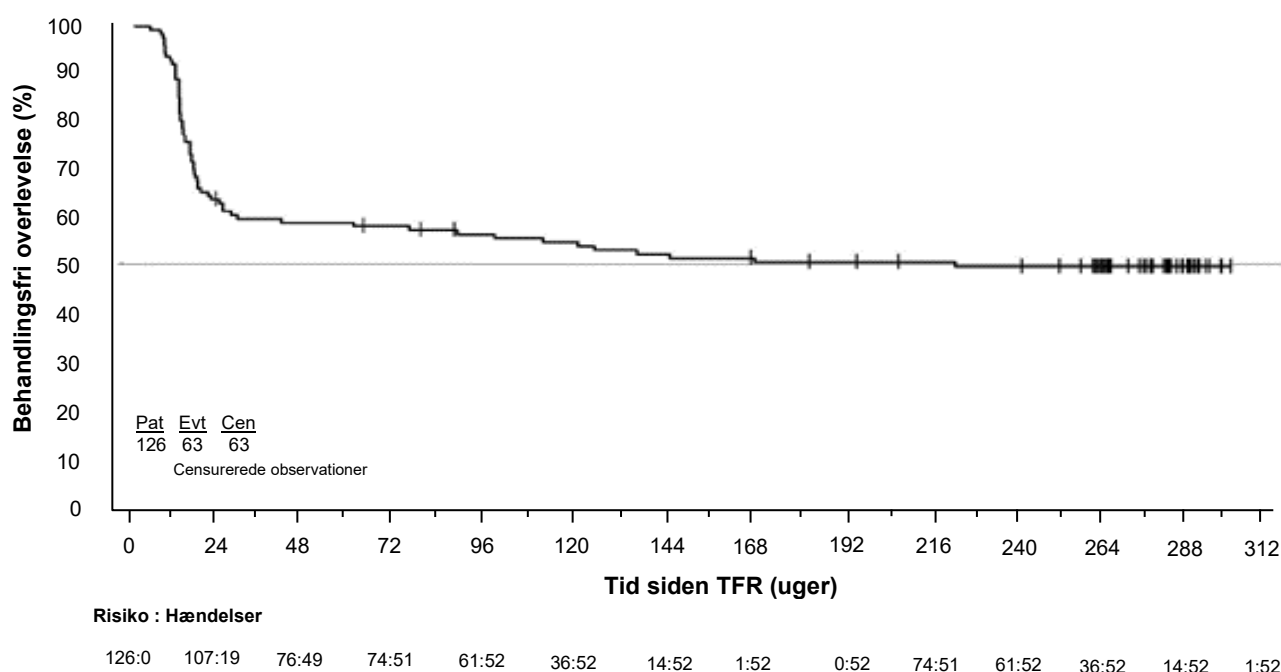
| Patienter som gik ind i TFR-fasen                                                                 | 126                                |                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------|
| uger efter start på TFR-fase                                                                      | 48 uger                            | 264 uger                                  |
| patienter som forblev i MMR, uden bekræftet tab af MR4.0, og uden genoptaget nilotinib-behandling | 73 (57,9 %, [95 % CI: 48,8; 66,7]) | 54 (42,9 % [54/126; 95 % CI: 34,1; 52,0]) |
| Patienter som har afsluttet TFR-fase                                                              | 53                                 | 74 <sup>[1]</sup>                         |
| på grund af bekræftet tab af MR4.0 eller tab af MMR                                               | 53 (42,1 %)                        | 61 (82,4 %)                               |
| på grund af andre årsager                                                                         | 0                                  | 13                                        |
| Patienter der har genoptaget behandling efter tab af MMR eller bekræftet tab af MR4.0             | 51                                 | 59                                        |
| genvundet MR4.0                                                                                   | 48 (94,1 %)                        | 56 (94,9 %)                               |
| genvundet MR4.5                                                                                   | 47 (92,2 %)                        | 54 (91,5 %)                               |

[1] to patienter havde MMR (PCR-vurdering) efter 264 uger, men seponerede senere behandling og havde ingen yderligere PCR-vurdering.

Den estimerede Kaplan-Meier mediantid med nilotinib-behandling til genvinding af MR4.0 og MR4.5 var henholdsvis 11,1 uger (95 % CI: 8,1; 12,1) og 13,1 uger (95 % CI: 12,0; 15,9). Efter genoptaget behandling var den samlede hyppighed for genvundet MMR og MR4.5 efter 48 uger henholdsvis 94,9 % (56/59 patienter) og 91,5 % (54/59 patienter).

Den estimerede Kaplan-Meier mediantid for behandlingsfri overlevelse (TFS) er 224 uger (95 % CI:39,9; NE) (figur 5); 63 af 126 patienter (50,0 %) havde ikke en TFS-hændelse.

**Figure 5 Estimeret Kaplan-Meier behandlingsfri overlevelse efter start af TFR (fuld analyse)**



#### Pædiatrisk population

I det pædiatriske hovedstudie udført med nilotinib, modtog i alt 58 patienter fra 2 til <18 år (25 patienter med nydiagnosticeret Ph+CML i kronisk fase og 33 patienter med Ph+ CML i kronisk

fase der er imatinib/dasatinib-resistente eller imatinib-intolerante) nilotinibbehandling med en dosis på 230 mg/m<sup>2</sup> to gange dagligt, afrundet til nærmeste 50 mg (til en maksimal enkeltdosis på 400 mg). Nøgledata fra studiet er sammenfattet i tabel 13.

**Tabel 13 Sammenfattede data fra det pædiatriske hovedstudie med nilotinib**

|                                                                                                            | Nydiagnosticeret Ph+ CML-CP<br>(n=25)                                               | Resistent eller intolerant Ph+<br>CML-CP<br>(n=33)                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Mediantid for behandling i måneder, (område)                                                               | 51,9 (1,4 – 61,2)                                                                   | 60,5 (0,7 – 63,5)                                                 |
| Den mediane (område) faktiske dosisintensitet (mg/m <sup>2</sup> /dag)                                     | 377,0 (149 - 468)                                                                   | 436,9 (196 - 493)                                                 |
| Relativ dosisintensitet (%) sammenlignet med den planlagte dosis på 230 mg/m <sup>2</sup> to gange dagligt |                                                                                     |                                                                   |
| Median (område)                                                                                            | 82,0 (32-102)                                                                       | 95,0 (43-107)                                                     |
| Antal af patienter med >90 %                                                                               | 12 (48,0 %)                                                                         | 19 (57,6 %)                                                       |
| MMR (BCR-ABL/ABL ≤0,1 % IS) ved 12 cyklusser, (95 % CI)                                                    | 60 %, (38,7; 78,9)                                                                  | 48,5 %, (30,8; 66,5)                                              |
| MMR ved cyklus 12, (95 % CI)                                                                               | 64,0 %, (42,5; 82,0)                                                                | 57,6 %, (39,2; 74,5)                                              |
| MMR ved cyklus 66, (95% CI)                                                                                | 76,0 %, (54,9; 90,6)                                                                | 60,6 %, (42,1; 77,1)                                              |
| Mediantid til MMR i måneder (95 % CI)                                                                      | 5,56 (5,52; 10,84)                                                                  | 2,79 (0,03; 5,75)                                                 |
| Antal patienter (%) som opnåede MR4.0 (BCR-ABL/ABL ≤0,01 % IS) ved cyklus 66                               | 14 (56,0 %)                                                                         | 9 (27,3 %)                                                        |
| Antal patienter (%) som opnåede MR4.5 (BCR-ABL/ABL ≤0,0032 % IS) ved cyklus 66                             | 11 (44,0 %)                                                                         | 4 (12,1 %)                                                        |
| Bekræftet tab af MMR blandt patienter, der opnåede MMR                                                     | 3 ud af 19                                                                          | Ingen ud af 20                                                    |
| Nyudviklet mutation under behandling                                                                       | Ingen                                                                               | Ingen                                                             |
| Sygdomsprogression under behandling                                                                        | 1 patient matchede midlertidigt den tekniske definition for progression til AP/BC * | 1 patient progredierede til AP/BC efter 10,1 måneder i behandling |
| Samlet overlevelse                                                                                         |                                                                                     |                                                                   |
| Antal af hændelser                                                                                         | 0                                                                                   | 0                                                                 |
| Død under behandling                                                                                       | 3 (12 %)                                                                            | 1 (3 %)                                                           |
| Død under overlevelseshfølgning                                                                            | Ikke estimerbar                                                                     | Ikke estimerbar                                                   |

\* en patient matchede midlertidigt den tekniske definition for progression til AP / BC (på grund af øget basophil-celletal) en måned efter at være startet på nilotinib (med midlertidig afbrydelse af behandlingen i 13 dage under den første cyklus). Patienten forblev i studiet, gik tilbage til CP og var i CHR og CCyR efter 6 cyklusser i nilotinibbehandling.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

Maksimumkoncentrationerne af nilotinib nås 3 timer efter oral administration. Nilotinib-absorptionen efter oral administration var omkring 30 %. Nilotinibs absolutte biotilgængelighed er ikke blevet klarlagt. Sammenlignet med en oral opløsning (pH 1,2 til 1,3) er den relative biotilgængelighed af nilotinibkapsler ca. 50 %. Hos raske frivillige forsøgspersoner er C<sub>max</sub> og arealet under

serumkoncentrationstidskurven (AUC) for nilotinib øget med henholdsvis 112 % og 82 % sammenlignet med fastende, når nilotinib gives sammen med mad. Administration af nilotinib 30 minutter eller 2 timer efter mad øgede nilotinibs biotilgængelighed med henholdsvis 29 % og 15 % (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5).

Absorptionen (relativ biotilgængelig) af nilotinib kan blive reduceret med ca. 48 % og 22 % hos patienter med henholdsvis total gastrektomi og partiel gastrektomi.

#### Fordeling

Nilotinibs blod-plasma-ratio er 0,71. Plasmaproteinbindingen er ud fra *in vitro*-eksperimenter ca. 98 %.

#### Biotransformation

De vigtigste metaboliseringsveje hos raske forsøgspersoner er oxidering og hydroxylering. Nilotinib er den vigtigste cirkulerende komponent i serum. Ingen af metabolitterne bidrager signifikant til nilotinibs farmakologiske aktivitet. Nilotinib metaboliseres primært af CYP3A4, og CYP2C8 spiller muligvis en mindre rolle.

#### Elimination

Efter en enkeltdosis af radioaktivt mærket nilotinib hos raske forsøgspersoner var mere end 90 % af dosis elimineret inden 7 dage, hovedsageligt i fæces (94 % af dosis). Uforandret nilotinib udgjorde 69 % af dosis.

Den tilsyneladende eliminationshalveringstid, estimeret ud fra flerdosisfarmakokinetik med daglig dosering, var ca. 17 timer. Patientvariationerne i nilotinib-farmakokinetikken var moderat til høj.

#### Linearitet/non-linearitet

Nilotinib-eksponeringen ved *steady state* var dosisafhængig med mindre end dosisproportionale stigninger i den systemiske eksponering ved dosisniveauer på over 400 mg givet som én daglig dosis. Den daglige systemiske eksponering for nilotinib med 400 mg to gange dagligt ved *steady state* var 35 % højere end med 800 mg én gang dagligt. Systemisk eksponering (AUC) af nilotinib ved *steady state* ved et dosisniveau på 400 mg to gange dagligt var ca. 13,4 % højere end ved én dosis på 300 mg to gange dagligt. Den gennemsnitlige dal- og peakkoncentration af nilotinib over 12 måneder var ca. 15,7 % og 14,8 % højere efter en 400 mg to gange daglig dosering set i forhold til 300 mg to gange daglig dosering. Der var ingen relevant stigning i eksponeringen for nilotinib, når dosis blev øget fra 400 mg to gange dagligt til 600 mg to gange dagligt.

*Steady state* blev nået på dag 8. Stigningen i serumeksponering for nilotinib mellem den første dosis og *steady state* var ca. to gange for en daglig dosering og 3,8 gange for dosering to gange dagligt.

#### Biotilgængelighed/bioækvivalens studier

En enkeltdosis med 400 mg nilotinib, hvor indholdet af 2 hårde kapsler kom på hver sin teske med æblemos, blev vist at være bioækvivalent med en enkeltdosis med to 200 mg hårde kapsler, som ikke blev åbnet før indtagelse.

#### Pædiatrisk population

Efter administration af nilotinib til pædiatriske patienter, af 230 mg/m<sup>2</sup> to gange dagligt, afrundet til nærmeste 50 mg (til en maksimal enkeltdosis på 400 mg), svarede *steady state*-eksponering og clearance af nilotinib (inden for en forskel på op til det dobbelte) til det, der er set hos voksne patienter behandlet med 400 mg to gange dagligt. Den farmakokinetiske eksponering af nilotinib efter en enkelt eller flere doser syntes at være sammenlignelig mellem pædiatriske patienter fra 2 år til <10 år og fra ≥10 år til <18 år.

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Nilotinib er evalueret i studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, reproduktionstoksicitet, fototoksicitet og i karcinogenicitetsstudier (rotter og mus).

### Sikkerhedsfarmakologiske studier

Nilotinib havde ingen indvirkning på CNS- eller respirationsfunktionerne. Hjertesikkerhedsstudier *in vitro* viste et non-klinisk signal for QT-forlængelse baseret på blokering af hERG-kanalen og forlængelse af aktionspotentialets varighed i isolerede kaninhjarter med nilotinib. Der sås ingen virkning på EKG-målinger af hunde eller aber, der havde modtaget behandling i op til 39 uger, eller i et særligt telemetristudie af hunde.

### Studier af gentagen dosis-toksicitet

Studier af gentagen dosis-toksicitet hos hunde af op til 4 ugers varighed og hos cynomolgusaber af op til 9 måneders varighed viste leveren som det primære målorgan for nilotinibs toksicitet. Ændringer inkluderede øget alaninaminotransferase og alkalifosfataseaktivitet og histopatologiske fund (hovedsageligt sinusoidcelle- eller Kupffer-cellehyperplasi/hypertrofi, galdegangshyperplasi og periportal fibrose). Generelt var ændringerne i den kliniske kemi fuldt reversible efter en fire-ugers restitutionperiode, og de histologiske ændringer viste partiel reversibilitet. Eksponeringerne ved de laveste dosisniveauer, hvor levervirkningerne sås, var lavere end eksponeringen hos mennesker ved en dosis på 800 mg/dag. Der sås kun mindre leverforandringer hos mus eller rotter, som blev behandlet i op til 26 uger. Der sås hovedsageligt reversible kolesterolniveauer hos rotter, hunde og aber.

### Genotoksicitetsstudier

Genotoksicitetsstudier i bakterielle *in vitro*-systemer og i *in vitro*- og *in vivo*-systemer hos pattedyr med og uden metabolisk aktivering viste ingen tegn på mutagent potentiale hos nilotinib.

### Karcinogenicitetsstudier

I det 2-årige rotte-karcinogenicitetsstudie var uterus det hyppigste målorgan for ikke-neoplastiske læsioner (dilatation, vaskulær ekstasi, endotelcellehyperplasi, inflammation og/eller epitelcellehyperplasi). Der var ikke bevis for karcinogenicitet ved administration af 5, 15 og 40 mg nilotinib/kg/dag. Eksponering (i form af AUC) ved det højeste dosisniveau repræsenterede ca. 2-3 gange human daglig steady-state-eksponering (baseret på AUC) for nilotinib ved en dosis på 800 mg/dag.

I et 26-ugers Tg.rasH2-karcinogenitetsstudie med mus, hvor nilotinib blev administreret i doser på 30, 100 og 300 mg/kg/dag, blev der observeret hudpapillom/karcinom ved doser på 300 mg/kg. Dette svarer til ca. 30-40 gange den humane eksponering (baseret på AUC) ved den maksimale godkendte humane dosis på 800 mg/dag (administreret som 400 mg to gange dagligt). *No Observed Effect Level* (NOEL) for neoplastiske hudlæsioner var 100 mg/kg/dag. Dette svarer til ca. 10-20 gange den humane eksponering (baseret på AUC) ved den maksimale godkendte humane dosis på 800 mg/dag (administreret som 400 mg to gange dagligt). De overordnede målorganer for ikke-neoplastiske læsioner var huden (epidermal hyperplasi), voksende tænder (degeneration/atrofi af emaljeorganet på de øvre fortænder og inflammation i gingivalt/odontogent epitel af fortænderne) og thymus (øget incidens og/eller sværhedsgrad af nedsat lymfocytal).

### Reproduktions- og udviklingstoksicitetsstudier

Nilotinib inducerede ikke teratogenicitet, men viste embryo- og føtotoksicitet ved doser, der også viste maternal toksicitet. Øget postimplantationstab blev observeret i både fertilitetsstudiet, som involverede behandling af både hanner og hunner, og embryotoksicitetsstudiet, som involverede behandling af hunner. Embryotoksicitetsstudierne påviste embryoletaliteten og de føtale virkninger (hovedsageligt reduceret fostervægt, præmatur fusion af ansigtsknogler (sammenvokset maxilla/arcus zygomaticus) og viscerale og skeletale variationer) hos rotter og øget resorption af fostre og skeletvariationer hos kaniner. I et præ- og postnalt udviklingsstudie hos rotter forårsagede maternal eksponering over for nilotinib reduceret kropsvægt hos ungerne og deraf følgende forandringer i de fysiske udviklingsparametre samt nedsat parring og fertilitet hos afkommet. Eksponering for nilotinib hos hunner ved NOEL var generelt mindre end eller lig med eksponeringen hos mennesker ved 800 mg/dag.

Der er ikke observeret effekt på spermatozotælling/motilitet eller på fertilitet i han- og hunrotter op til den højest testede dosis, ca. 5 gange højere end den anbefalede dosis for mennesker.

### Juvenile dyrestudier

I et ungdomsudviklingsstudie blev nilotinib administreret oralt til spæde rotter fra den første uge efter fødslen indtil de var unge rotter (dag 70 efter fødslen) i doser på 2, 6 og 20 mg/kg/dag. Udover standard studieparametre udførtes også evalueringer af udviklingstrin, CNS effekter, parrings og fertilitetspåvirkning. No Observed Effect Level (NOEL) for unge rotter anses for at være 6 mg/kg/dag baseret på en reduktion i kropsvægt hos begge køn og en forsinket preputial separation hos hanrotter (som kan skyldes vægtreduktionen). De unge rotter udviklede ikke en forøget sensitivitet overfor nilotinib set i forhold til voksne rotter. I tillæg hertil var toksicitetsprofilen hos de unge rotter sammenlignelig med den hos voksne rotter.

### Fototoksicitetsstudier

Det er påvist, at nilotinib absorberer UV-B- og UV-A-lys. Nilotinib fordeles ind i huden og viste et fototoksisk potentiale *in vitro*, men der er ikke observeret nogen virkninger *in vivo*. Derfor anses risikoen for, at nilotinib forårsager fotosensibilisering hos patienterne for meget lav.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpstoffer**

#### *Kapselindhold*

Lactosemonohydrat

Crospovidon

Polysorbat 80

Magnesiumaluminiummetasilikat

Silica, kolloid vandfri

Magnesiumstearat

#### Nilotinib Accord 50 mg og 150 mg hårde kapsler

#### *Kapselskal*

Gelatine

Titandioxid (E 171)

Jernoxid, rød (E 172)

Jernoxid, gul (E 172)

#### Nilotinib Accord 200 mg hårde kapsler

#### *Kapselskal*

Gelatine

Titandioxid (E 171)

Jernoxid, gul (E 172)

#### Nilotinib Accord 50 mg og 150 mg hårde kapsler

#### *Trykfarve*

Shellac

Jernoxid, sort (E 172)

Propylenglycol

Kaliumhydroxid

## Nilotinib Accord 200 mg hårde kapsler

*Trykfarve*

Shellac

Propylenglycol

Natriumhydroxid

Titandioxid (E 171)

Povidon

Allura-rød AC

### **6.2 Uforligneligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsforhold.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Nilotinib Accord fås i følgende pakningsstørrelser:

#### Nilotinib Accord 50 mg hårde kapsler

PVC/PVDC/Alu-blisterstrips eller PVC/PVDC/Alu perforerede enkeltdosisblisterstrips

- Enhedspakninger med 40 hårde kapsler (5 blisterstrips med hver 8 hårde kapsler) eller perforerede enkeltdosisblisterstrips á 40 × 1 hårde kapsler (5 blisterstrips med hver 8 hårde kapsler).
- Multipakninger med 120 (3 pakninger á 40) hårde kapsler eller 120 × 1 (3 pakninger á 40 × 1) hårde kapsler.

#### Nilotinib Accord 150 mg og 200 mg hårde kapsler

PVC/PVDC/Alu-blisterstrips eller PVC/PVDC/Alu perforerede enkeltdosisblisterstrips

- Enhedspakninger med 28 hårde kapsler (4 blisterstrips med hver 7 hårde kapsler eller 2 blisterstrips med hver 14 hårde kapsler eller 7 daglige blisterstrips med hver 4 hårde kapsler) eller 40 hårde kapsler (5 blisterstrips med hver 8 hårde kapsler) eller perforerede enkeltdosisblisterstrips á 28 × 1 hårde kapsler (4 blisterstrips med hver 7 hårde kapsler eller 2 blisterstrips med hver 14 hårde kapsler eller 7 daglige blisterstrips med hver 4 hårde kapsler) eller 40 × 1 hårde kapsler (5 blisterstrips med hver 8 hårde kapsler).
- Multipakninger med 112 (4 pakninger á 28) hårde kapsler, 120 (3 pakninger á 40) hårde kapsler eller 392 (14 pakninger á 28) hårde kapsler eller perforerede enkeltdosisblisterstrips á 112 × 1 (4 pakninger á 28 × 1) hårde kapsler, 120 × 1 (3 pakninger á 40 × 1) hårde kapsler eller 392 × 1 (14 pakninger á 28 × 1) hårde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6a Planta  
08039 Barcelona  
Spanien

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

50 mg kapsel, hård

EU/1/24/1845/001 40 kapsler  
EU/1/24/1845/002 40 × 1 kapsler (enhedsdosis)  
EU/1/24/1845/003 120 (3 × 40) kapsler (multipakning)  
EU/1/24/1845/004 120 (3 × 40 x 1) kapsler (enhedsdosis) (multipakning)

150 mg kapsel, hård

EU/1/24/1845/005 28 kapsler  
EU/1/24/1845/006 28 × 1 kapsler (enhedsdosis)  
EU/1/24/1845/007 40 kapsler  
EU/1/24/1845/008 40 × 1 kapsler (enhedsdosis)  
EU/1/24/1845/009 112 (4 × 28) kapsler (multipakning)  
EU/1/24/1845/010 120 (3 × 40) kapsler (multipakning)  
EU/1/24/1845/011 392 (14 × 28) kapsler (multipakning)  
EU/1/24/1845/012 112 (4 × 28 × 1) kapsler (enhedsdosis) (multipakning)  
EU/1/24/1845/013 120 (3 × 40 × 1) kapsler (enhedsdosis) (multipakning)  
EU/1/24/1845/014 392 (14 × 28 × 1) kapsler (enhedsdosis) (multipakning)

200 mg kapsel, hård

EU/1/24/1845/015 28 kapsler  
EU/1/24/1845/016 28 × 1 kapsler (enhedsdosis)  
EU/1/24/1845/017 40 kapsler  
EU/1/24/1845/018 40 × 1 kapsler (enhedsdosis)  
EU/1/24/1845/019 112 (4 × 28) kapsler (multipakning)  
EU/1/24/1845/020 120 (3 × 40) kapsler (multipakning)  
EU/1/24/1845/021 392 (14 × 28) kapsler (multipakning)  
EU/1/24/1845/022 112 (4 × 28 × 1) kapsler (enhedsdosis) (multipakning)  
EU/1/24/1845/023 120 (3 × 40 × 1) kapsler (enhedsdosis) (multipakning)  
EU/1/24/1845/024 392 (14 × 28 × 1) kapsler (enhedsdosis) (multipakning)

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse:

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A.   FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR  
      BATCHFRIGIVELSE**
- B.   BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
      VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C.   ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
      MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D.   BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
      HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
      LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

LABORATORI FUNDACIÓ DAU  
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,  
Barcelona, 08040  
Spanien

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.  
Ul. Lutomierska 50, 95-200,  
Pabianice  
Polen

APIS Labor GmbH  
Resslstraße 9  
9065 Ebenthal in Kärnten  
Østrig

Pharmadox Healthcare Ltd.  
KW20A Kordin Industrial Park  
Paola, PLA 3000  
Malta

Accord Healthcare Single Member S.A.  
64th Km National Road Athens,  
Lamia, Schimatari, 32009,  
Grækenland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### **• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETTERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDERKARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Nilotinib Accord 50 mg hårde kapsler  
nilotinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

En hård kapsel indeholder 50 mg nilotinib.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose – læs indlægssedlen inden brug.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hårde kapsler

40 hårde kapsler  
40 × 1 hårde kapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/24/1845/001  
EU/1/24/1845/002

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Nilotinib Accord 50 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDERKARTON (MULTIPAKNING MED 120 HÅRDE KAPSLER – MED BLÅ BOKS)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Nilotinib Accord 50 mg hårde kapsler  
nilotinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

En hård kapsel indeholder 50 mg nilotinib.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose – læs indlægssedlen inden brug.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hårde kapsler

Multipakning: 120 (3 pakninger á 40) hårde kapsler.  
120 × 1 (3 pakninger á 40 × 1) hårde kapsler.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/24/1845/003  
EU/1/24/1845/004

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Nilotinib Accord 50 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****INDERKARTON AF MULTIPAKNING UDEN BLÅ BOKS****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Nilotinib Accord 50 mg hårde kapsler  
nilotinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

En hård kapsel indeholder 50 mg nilotinib.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose – læs indlægssedlen inden brug.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hårde kapsler

40 hårde kapsler. Del af multipakning. Må ikke sælges separat.

40 × 1 hårde kapsler. Del af multipakning. Må ikke sælges separat.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/24/1845/003  
EU/1/24/1845/004

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Nilotinib Accord 50 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Nilotinib Accord 50 mg kapsler  
nilotinib

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

Oral brug

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDERKARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Nilotinib Accord 150 mg hårde kapsler  
nilotinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

En hård kapsel indeholder 150 mg nilotinib.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose – læs indlægssedlen inden brug.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hårde kapsler

28 hårde kapsler

40 hårde kapsler

28 × 1 hårde kapsler

40 × 1 hårde kapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

|                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN</b> |
|------------------------------------------------------------------------|

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

|                                                     |
|-----------------------------------------------------|
| <b>12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)</b> |
|-----------------------------------------------------|

EU/1/24/1845/005  
EU/1/24/1845/007  
EU/1/24/1845/006  
EU/1/24/1845/008

|                        |
|------------------------|
| <b>13. BATCHNUMMER</b> |
|------------------------|

Lot

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING</b> |
|--------------------------------------------------|

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN</b> |
|-------------------------------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT</b> |
|----------------------------------------|

Nilotinib Accord 150 mg

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE</b> |
|-------------------------------------------------|

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b> |
|--------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDERKARTON MED MULTIPAKNING (INKLUSIVE BLÅ BOKS)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Nilotinib Accord 150 mg hårde kapsler  
nilotinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

En hård kapsel indeholder 150 mg nilotinib.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose – læs indlægssedlen inden brug.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)****Hårde kapsler**

Multipakning: 112 (4 pakninger á 28) hårde kapsler.  
120 (3 pakninger á 40) hårde kapsler.  
392 (14 pakninger á 28) hårde kapsler.  
112 × 1 (4 pakninger á 28 × 1) hårde kapsler.  
120 × 1 (3 pakninger á 40 × 1) hårde kapsler  
392 × 1 (14 pakninger á 28 × 1) hårde kapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

|                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN</b> |
|------------------------------------------------------------------------|

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

|                                                     |
|-----------------------------------------------------|
| <b>12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)</b> |
|-----------------------------------------------------|

EU/1/24/1845/009  
EU/1/24/1845/010  
EU/1/24/1845/011  
EU/1/24/1845/012  
EU/1/24/1845/013  
EU/1/24/1845/014

|                        |
|------------------------|
| <b>13. BATCHNUMMER</b> |
|------------------------|

Lot

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING</b> |
|--------------------------------------------------|

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN</b> |
|-------------------------------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT</b> |
|----------------------------------------|

Nilotinib Accord 150 mg

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE</b> |
|-------------------------------------------------|

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b> |
|--------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****KARTON MED DELPAKNINGER I MULTIPAKNING (UDEN BLÅ BOKS)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Nilotinib Accord 150 mg hårde kapsler  
nilotinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

En hård kapsel indeholder 150 mg nilotinib.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose – læs indlægssedlen inden brug.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)****Hårde kapsler**

28 hårde kapsler. Del af multipakning. Må ikke sælges separat.

40 hårde kapsler. Del af multipakning. Må ikke sælges separat.

28 × 1 hårde kapsler. Del af multipakning. Må ikke sælges separat.

40 × 1 hårde kapsler. Del af multipakning. Må ikke sælges separat.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

|                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN</b> |
|------------------------------------------------------------------------|

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

|                                                     |
|-----------------------------------------------------|
| <b>12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)</b> |
|-----------------------------------------------------|

EU/1/24/1845/009  
EU/1/24/1845/010  
EU/1/24/1845/011  
EU/1/24/1845/012  
EU/1/24/1845/013  
EU/1/24/1845/014

|                        |
|------------------------|
| <b>13. BATCHNUMMER</b> |
|------------------------|

Lot

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING</b> |
|--------------------------------------------------|

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN</b> |
|-------------------------------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT</b> |
|----------------------------------------|

Nilotinib Accord 150 mg

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE</b> |
|-------------------------------------------------|

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b> |
|--------------------------------------------------------------|

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Nilotinib Accord 150 mg kapsler  
nilotinib

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

Oral brug

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDERKARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Nilotinib Accord 200 mg hårde kapsler  
nilotinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

En hård kapsel indeholder 200 mg nilotinib.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose og allura-rød AC – læs indlægssedlen inden brug.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hårde kapsler

28 hårde kapsler  
40 hårde kapsler  
28 × 1 hårde kapsler  
40 × 1 hårde kapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

|                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN</b> |
|------------------------------------------------------------------------|

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

|                                                     |
|-----------------------------------------------------|
| <b>12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)</b> |
|-----------------------------------------------------|

EU/1/24/1845/015  
EU/1/24/1845/017  
EU/1/24/1845/016  
EU/1/24/1845/018

|                        |
|------------------------|
| <b>13. BATCHNUMMER</b> |
|------------------------|

Lot

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING</b> |
|--------------------------------------------------|

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN</b> |
|-------------------------------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT</b> |
|----------------------------------------|

Nilotinib Accord 200 mg

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE</b> |
|-------------------------------------------------|

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b> |
|--------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDERKARTON MED MULTIPAKNING (INKLUSIVE BLÅ BOKS)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Nilotinib Accord 200 mg hårde kapsler  
nilotinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

En hård kapsel indeholder 200 mg nilotinib.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose og allura-rød AC – læs indlægssedlen inden brug.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)****Hårde kapsler**

Multipakning: 112 (4 pakninger á 28) hårde kapsler.  
120 (3 pakninger á 40) hårde kapsler.  
392 (14 pakninger á 28) hårde kapsler.  
112 × 1 (4 pakninger á 28 × 1) hard capsules.  
120 × 1 (3 pakninger á 40 × 1) hard capsules  
392 × 1 (14 pakninger á 28 × 1) hard capsules

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

|                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN</b> |
|------------------------------------------------------------------------|

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

|                                                     |
|-----------------------------------------------------|
| <b>12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)</b> |
|-----------------------------------------------------|

EU/1/24/1845/019  
EU/1/24/1845/020  
EU/1/24/1845/021  
EU/1/24/1845/022  
EU/1/24/1845/023  
EU/1/24/1845/024

|                        |
|------------------------|
| <b>13. BATCHNUMMER</b> |
|------------------------|

Lot

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING</b> |
|--------------------------------------------------|

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN</b> |
|-------------------------------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT</b> |
|----------------------------------------|

Nilotinib Accord 200 mg

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE</b> |
|-------------------------------------------------|

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b> |
|--------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****KARTON MED MULTIPAKNINGER (UDEN BLÅ BOKS)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Nilotinib Accord 200 mg hårde kapsler  
nilotinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

En hård kapsel indeholder 200 mg nilotinib.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose, allura-rød AC – læs indlægssedlen inden brug.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)****Hårde kapsler**

28 hårde kapsler. Del af multipakning. Må ikke sælges separat.

40 hårde kapsler. Del af multipakning. Må ikke sælges separat.

28 × 1 hårde kapsler. Del af multipakning. Må ikke sælges separat.

40 × 1 hårde kapsler. Del af multipakning. Må ikke sælges separat.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

|                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN</b> |
|------------------------------------------------------------------------|

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

|                                                     |
|-----------------------------------------------------|
| <b>12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)</b> |
|-----------------------------------------------------|

EU/1/24/1845/019  
EU/1/24/1845/020  
EU/1/24/1845/021  
EU/1/24/1845/022  
EU/1/24/1845/023  
EU/1/24/1845/024

|                        |
|------------------------|
| <b>13. BATCHNUMMER</b> |
|------------------------|

Lot

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING</b> |
|--------------------------------------------------|

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN</b> |
|-------------------------------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT</b> |
|----------------------------------------|

Nilotinib Accord 200 mg

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE</b> |
|-------------------------------------------------|

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b> |
|--------------------------------------------------------------|

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Nilotinib Accord 200 mg kapsler  
nilotinib

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

Oral brug

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## **Indlægsseddel: Information til brugeren**

**Nilotinib Accord 50 mg hårde kapsler**  
**Nilotinib Accord 150 mg hårde kapsler**  
**Nilotinib Accord 200 mg hårde kapsler**  
nilotinib

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Nilotinib Accord
3. Sådan skal du tage Nilotinib Accord
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### **1. Virkning og anvendelse**

#### **Hvad Nilotinib Accord er**

Nilotinib Accord er et lægemiddel, der indeholder et aktivt stof kaldet nilotinib.

#### **Hvad du skal bruge Nilotinib Accord til**

Nilotinib Accord bruges til at behandle en form for leukæmi, der hedder Philadelphia-kromosompositiv kronisk myeloid leukæmi (Ph-positiv CML). CML er en form for blodkræft, som får kroppen til at producere for mange unormale hvide blodlegemer.

Nilotinib Accord bruges til voksne og børn og unge med nylig konstateret CML eller til patienter med CML, som ikke længere har gavn af tidligere behandling, herunder behandling med imatinib. Det bruges også til voksne og børn og unge, som har oplevet alvorlige bivirkninger med tidligere behandling og ikke kan fortsætte med den.

#### **Sådan virker Nilotinib Accord**

Hos patienter med CML udløser en ændring i DNA (arvematerialet) et signal, der fortæller kroppen, at den skal producere unormale hvide blodlegemer. Nilotinib Accord blokerer dette signal og stopper dermed produktionen af disse celler.

#### **Overvågning under Nilotinib Accord-behandling**

Regelmæssige undersøgelser, herunder blodprøvetagning, vil blive foretaget under behandlingen. Blodprøverne vil vise:

- mængden af blodceller (hvide blodlegemer, røde blodlegemer og blodplader) i kroppen, så man kan se, hvordan du tåler Nilotinib Accord.
- hvordan bugspytskirtel og lever virker, så man kan se, hvordan du tåler Nilotinib Accord.
- koncentrationen af elektrolytter (kalium, magnesium) i kroppen. Disse elektrolytter er vigtige for hjertefunktionen.
- Sukker- og fedtindholdet i blodet.

Hjerterytmen vil også blive undersøgt ved at bruge et apparat, der måler hjertets elektriske aktivitet (EKG-undersøgelse).

Din læge vil regelmæssigt evaluere din behandling og beslutte, om du skal fortsætte med at tage Nilotinib Accord. Hvis du får at vide, at du skal holde op med at tage dette lægemiddel, vil din læge fortsætte med at overvåge din CML og kan bede dig om at genoptage behandlingen med Nilotinib Accord, hvis det bliver nødvendigt.

Hvis du har spørgsmål til, hvordan Nilotinib Accord virker, eller hvorfor det er ordineret til dig eller dit barn, skal du spørge din læge.

## 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Nilotinib Accord

Følg alle lægens anvisninger omhyggeligt. De kan være forskellige fra de generelle oplysninger i denne indlægsseddel.

### Tag ikke Nilotinib Accord

- hvis du er allergisk over for nilotinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i Nilotinib Accord (angivet i punkt 6).

Hvis du mener, at du kan være overfølsom, skal du fortælle det til din læge, **før du tager Nilotinib Accord**.

### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Nilotinib Accord:

- hvis du tidligere har oplevet kardiovaskulære hændelser såsom hjerteanfald, brystmerter (angina), problemer med blodtilførslen til din hjerne (slagtilfælde) eller problemer med blodtilførslen til dit ben (claudicatio), eller hvis du har risikofaktorer for hjerte-kar-sygdomme såsom forhøjet blodtryk (hypertension), sukkersyge (diabetes) eller problemer med niveauet af fedt i blodet.
- hvis du har en **hjertesygdom**, f.eks. et unormalt elektrisk signal kaldet "QT-forlængelse".
- hvis du bliver **behandlet med lægemidler**, der sænker dit kolesterol i blodet (statiner), eller der påvirker hjerterytmen (antiarytmika) eller leveren (se **Brug af andre lægemidler sammen med Nilotinib Accord**).
- hvis du lider af kalium- eller magnesiummangel.
- hvis du har en sygdom i leveren eller bugspytkirtlen.
- hvis du har symptomer såsom tendens til at få blå mærker, træthedsfølelse eller stakåndethed eller har oplevet gentagne infektioner.
- hvis du har gennemgået operation, der involverer fjernelse af hele mavesækken (total gastrektomi).
- hvis du nogensinde har været eller måske er smittet med hepatitis B-virus. Dette skyldes, at Nilotinib Accord kan forårsage, at hepatitis B-infektionen bliver aktiv igen, hvilket undertiden kan være dødeligt. Lægen vil omhyggeligt kontrollere dig for tegn på denne infektion, før behandlingen påbegyndes.

Hvis noget af det gælder for dig eller dit barn, skal du fortælle det til din læge.

### Under behandlingen med Nilotinib Accord

- hvis du besvimer (mister bevidstheden) eller har en uregelmæssig hjerterytme, mens du tager dette lægemiddel, skal du **fortælle det til din læge med det samme**, da det kan være et tegn på en alvorlig hjertelidelse. Forlængelse af QT-interval eller en uregelmæssig hjerterytme kan føre til pludselig død. Der er i sjældne tilfælde set pludselige dødsfald hos patienter, der tog Nilotinib Accord.
- hvis du har pludselig hjertebanken, svær muskelsvaghed eller lammelse, kramper eller pludselige ændringer i din tankevirksomhed eller dit opmærksomhedsniveau, **skal du straks fortælle det til lægen**, da dette kan være tegn på et hurtigt nedbrud af kræftceller, kaldet tumorlysesyndrom. Sjældne tilfælde af tumorlysesyndrom er blevet rapporteret for patienter behandlet med Nilotinib Accord.

- hvis du får bryst smerter eller ubehag, følelsesløshed eller svaghed, problemer med at gå eller med din tale, smerter, misfarvning eller en kølignende fornemmelse i lemmerne, **skal du straks fortælle det til din læge**, da det kan være tegn på en kardiovaskulær hændelse. Alvorlige kardiovaskulære hændelser, herunder problemer med blodtilførslen til benet (perifer arteriel okklusiv sygdom), iskæmisk hjertesygdom og problemer med blodtilførslen til hjernen (iskæmisk cerebrovaskulær sygdom) er blevet rapporteret hos patienter, der tager Nilotinib Accord. Din læge bør vurdere niveauet af fedtstoffer (lipider) og sukker i blodet, før du starter på behandling med Nilotinib Accord og under behandlingen.
- hvis du får hævede fødder eller hænder, generel hævelse eller hurtig vægtøgning, skal du fortælle det til din læge, da det kan være tegn på svær væskeophobning. Svær væskeophobning er rapporteret hos patienter behandlet med Nilotinib Accord med en hyppighed svarende til ikke almindelig.

Hvis du er forælder til et barn, der behandles med Nilotinib Accord, skal du fortælle lægen, hvis noget af ovenstående gælder for dit barn.

### Børn og unge

Nilotinib Accord er en behandling til børn og unge med CML. Der er ingen erfaring med brug af dette lægemiddel til børn under 2 år. Der er ingen erfaring med brug af Nilotinib Accord hos nydiagnosticerede børn under 10 år og begrænset erfaring hos patienter under 6 år, som ikke længere har gavn af tidligere behandling af CML.

Nogle børn og unge, som får Nilotinib Accord, kan have en langsommere vækst end normalt. Lægen vil under regelmæssige besøg holde øje med væksten.

### Brug af andre lægemidler sammen med Nilotinib Accord

Nilotinib Accord kan påvirke visse andre lægemidler.

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Det gælder især:

- antiarytmika – bruges til at behandle uregelmæssig hjerterytme
- chloroquin, halofantrin, clarithromycin, haloperidol, methadon, moxifloxacin - lægemidler, der kan have en uønsket virkning på hjertets elektriske aktivitet
- ketoconazol, itraconazol, voriconazol, clarithromycin, telithromycin – bruges til at behandle infektioner
- ritonavir – lægemiddel fra klassen ”antiproteaser”, der bruges til at behandle HIV
- carbamazepin, phenobarbital, phenytoin – bruges til at behandle epilepsi
- rifampicin – bruges til at behandle tuberkulose
- perikon – et naturlægemiddel, der bruges til at behandle depression og andre tilstande (kaldes også *Hypericum perforatum*)
- midazolam – bruges til at afhjælpe angst før en operation
- alfentanil og fentanyl – bruges til behandling af smerte og som et beroligende middel før eller under operationer eller medicinske indgreb
- ciclosporin, sirolimus og tacrolimus – lægemidler, der undertrykker kroppens ”selvforsvars”-evne og bekæmper infektioner, og er almindeligt anvendt til at forhindre afstødning af transplanterede organer, såsom lever, hjerte og nyre
- dihydroergotamin og ergotamin – bruges til behandling af migræne
- lovastatin, simvastatin - bruges til at behandle højt niveau af fedt i blodet
- warfarin – bruges til at behandle sygdomme, hvor blodet størkner (f.eks. blodpropper eller tromboser)
- astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, quinidin, bepridil eller sekalealkaloider (ergotamin, dihydroergotamin).

Disse lægemidler bør undgås under behandling med Nilotinib Accord. Hvis du tager nogle af disse lægemidler, kan din læge ordinere andre alternative lægemidler.

Hvis du tager et statin (en type lægemiddel der sænker dit kolesterol i blodet), skal du tale med din læge eller apotekspersonalet. Hvis Nilotinib Accord anvendes sammen med bestemte statiner, kan

Nilotinib Accord øge risikoen for statin-relaterede muskelproblemer, hvilket i sjældne tilfælde kan føre til alvorlig muskelledbrydning (rabdomyolyse), der resulterer i nyreskade.

Før du tager Nilotinib Accord, skal du desuden fortælle din læge eller apotekspersonalet, hvis du tager lægemidler mod for meget mavesyre, f.eks. lægemidler mod halsbrand. Dette lægemiddel skal tages adskilt fra Nilotinib Accord:

- H<sub>2</sub>-blokkere, der nedsætter syreproduktionen i maven. H<sub>2</sub>-blokkere skal tages ca. 10 timer før og ca. 2 timer efter, du har taget Nilotinib Accord;
- Syreneutraliserende midler såsom lægemidler, der indeholder aluminiumhydroxid, magnesiumhydroxid og simethicon, som neutraliserer et højt syreindhold i maven. Disse syreneutraliserende midler skal tages ca. 2 timer før eller ca. 2 timer efter, du har taget Nilotinib Accord.

Du skal fortælle det til lægen, **hvis du allerede tager Nilotinib Accord**, og du får ordineret et nyt lægemiddel, du ikke tidligere har taget under behandlingen med Nilotinib Accord.

### **Brug af Nilotinib Accord sammen med mad og drikke**

**Du må ikke tage Nilotinib Accord sammen med mad.** Mad kan forøge absorptionen af Nilotinib Accord og derfor øge mængden af Nilotinib Accord i blodet, muligvis til et skadeligt niveau. Du må ikke drikke grapefrugtjuice eller spise grapefrugt. Det kan øge mængden af Nilotinib Accord i blodet, hvilket kan være skadeligt.

### **Graviditet og amning**

- **Nilotinib Accord frarådes under graviditet**, medmindre det er strengt nødvendigt. Hvis du er gravid, eller tror, at du kan være gravid, skal du fortælle det til din læge, og han eller hun vil drøfte med dig, om du kan tage dette lægemiddel under graviditeten.
- **Kvinder i den fødedygtige alder** skal bruge yderst effektiv prævention under behandlingen og i to uger efter endt behandling.
- **Amning frarådes** under behandling med Nilotinib Accord og i 2 uger efter den sidste dosis. Fortæl det til lægen, hvis du ammer.

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Hvis du oplever bivirkninger (f.eks. svimmelhed eller synsforstyrrelser), der kan påvirke din evne til at køre bil forsvarligt eller bruge værktøj eller maskiner, når du har taget dette lægemiddel, skal du afholde dig fra disse aktiviteter, indtil bivirkningen er forsvundet.

### **Nilotinib Accord indeholder lactose (som monohydrat)**

Dette lægemiddel indeholder lactose (også kendt som mælkesukker). Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

### **Nilotinib Accord indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

### **Nilotinib Accord indeholder kalium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol kalium (39 mg) pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige kaliumfrit.

### **Nilotinib Accord indeholder allura-rød AC**

Dette lægemiddel indeholder allura-rød AC, der kan medføre allergiske reaktioner.

## **3. Sådan skal du tage Nilotinib Accord**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

## Så meget Nilotinib Accord skal du tage

### Anvendelse til voksne

- **Nydiagnosticerede patienter med CML:** Den anbefalede dosis er 600 mg pr. dag. Denne dosis opnås ved at tage to hårde kapsler på 150 mg to gange dagligt.
- **Patienter, der ikke længere har gavn af tidligere behandling af CML:** Den anbefalede dosis er 800 mg dagligt. Denne dosis fås ved at tage to hårde kapsler på 200 mg to gange dagligt.

### Brug til børn og unge

- Den dosis, der gives til dit barn, afhænger af dit barns kropsvægt og højde. Lægen vil beregne den korrekte dosis og fortælle dig, hvilke og hvor mange kapsler Nilotinib Accord dit barn skal have. Den totale daglige dosis, du giver til dit barn, må ikke overstige 800 mg.

Din læge kan have anvist en lavere dosis afhængig af den måde du reagerer på behandlingen.

### **Ældre (65 år og derover)**

Nilotinib Accord kan bruges af personer i alderen 65 år og derover med samme dosis som for andre voksne.

### **Hvornår du skal tage Nilotinib Accord**

Tag de hårde kapsler:

- to gange om dagen (ca. hver 12. time)
- mindst 2 timer efter ethvert indtag af mad
- vent derefter 1 time, før du spiser igen.

Hvis du har spørgsmål om, hvornår du skal tage dette lægemiddel, skal du tale med din læge eller apoteket. Hvis du tager Nilotinib Accord på samme tidspunkt hver dag, vil du nemmere kunne huske, hvornår du skal tage de hårde kapsler.

### **Sådan skal du tage Nilotinib Accord**

- Synk de hårde kapsler hele med vand.
- Du må ikke spise mad sammen med de hårde kapsler.
- Åbn ikke de hårde kapsler medmindre du ikke kan synke dem. Hvis du ikke kan synke kapsler, kan du komme indholdet af en hård kapsel på **én** teske med æblemos, og derefter tage det straks. Du må ikke tage mere end én teske æblemos for hver hård kapsel, og du må ikke bruge andet end æblemos.

### **Hvor længe du skal tage Nilotinib Accord**

Tag Nilotinib Accord hver dag, så længe din læge siger, at du skal gøre det. Det er en langvarig behandling. Din læge holder øje med din tilstand for at kontrollere, at behandlingen virker, som den skal.

Din læge kan beslutte at afbryde din behandling med Nilotinib Accord ud fra bestemte kriterier. Tal med din læge, hvis du har spørgsmål til, hvor længe du skal tage Nilotinib Accord.

### **Hvis du har taget for meget Nilotinib Accord**

Hvis du har taget mere Nilotinib Accord, end du skal, eller hvis en anden kommer til at tage dine hårde kapsler, skal du straks kontakte en læge eller et hospital for at få vejledning. Vis dem pakken med de hårde kapsler og denne indlægsseddel. Behandling kan være nødvendig.

### **Hvis du har glemt at tage Nilotinib Accord**

Hvis du glemmer en dosis, skal du tage din næste dosis efter planen. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte hårde kapsel.

### **Hvis du holder op med at tage Nilotinib Accord**

Hold ikke op med at tage dette lægemiddel, medmindre lægen siger, at du skal gøre det. Hvis du stopper med Nilotinib Accord uden lægens anbefaling, bliver du udsat for en risiko for forværring af sygdommen, som kan have livstruende konsekvenser. Du skal være sikker på, at du har snakket med lægen, sygeplejersken og/eller apotekspersonalet, hvis du overvejer at stoppe med Nilotinib Accord.

### **Hvis din læge anbefaler, at du holder op med at tage Nilotinib Accord**

Din læge vil regelmæssigt evaluere din behandling med en særlige diagnostisk test og beslutte, om du skal fortsætte med at tage dette lægemiddel. Hvis du får at vide, at du skal holde op med at tage Nilotinib Accord, vil din læge fortsætte med at overvåge din CML nøje før, under og efter at du er holdt op med at tage Nilotinib Accord. Lægen kan bede dig om at genoptage behandlingen med Nilotinib Accord, hvis det bliver nødvendigt.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. De fleste af bivirkningerne er lette til moderate og forsvinder generelt efter nogle få dage eller ugers behandling.

### **Nogle bivirkninger kan blive alvorlige**

- tegn på smerter i bevægeapparatet: led- og knoglesmerter
- tegn på hjertesygdom: smerter eller ubehag i brystet, højt eller lavt blodtryk, uregelmæssig hjerterytme (hurtig eller langsom), hjertebanken (følelsen af hurtig hjerterytme), besvimelse, blåfarvning af læberne, tungen eller huden
- tegn på blokering af arterier (pulsårer): smerte, ubehag, svaghed eller krampe i benmuskler, hvilket kan skyldes nedsat blodtilførsel, sår på ben eller arme, der heler langsomt eller slet ikke heler, og synlige ændringer i farven (blålig eller bleg) eller temperaturen (kølig) på/i de berørte ben, arme, tæer eller fingre
- tegn på nedsat funktion i skjoldbruskkirtlen: vægtøgning, træthed, hårtab, muskelsvaghed, kuldefølelse
- tegn på en overaktiv skjoldbruskkirtel: hurtige hjerteslag (puls), udstående øjne, vægttab, hævelse foran på halsen
- tegn på nyre- eller urinvejssygdom: tørst, tør hud, irritabilitet, mørk urin, mindre urinmængde, besvær og smerter ved vandladning, overdreven trang til vandladning, blod i urinen, unormal urinfarve
- tegn på højt blodsukker: stærk tørst, stor urinmængde, øget appetit med vægttab, træthed
- tegn på forstyrrelse af balancefornemmelsen: svimmelhed eller snurrende fornemmelse
- tegn på betændelse i bugspytkirtlen: stærke smerter i den øvre del (i midten eller venstre side) af maven
- tegn på hudsygdom: smertefulde røde knuder, smerter i huden, rødme, afskalning eller blærer i huden
- tegn på vandophobning: hurtig vægtstigning, hævelse af hænder, ankler, fødder eller ansigt
- tegn på migræne: voldsom hovedpine, ofte ledsaget af kvalme, opkastning og lysfølsomhed
- tegn på blodsygdom: feber, let til blå mærker eller uforklarlig blødning, alvorlige eller hyppige infektioner, uforklarlig svaghed
- tegn på blodprop i vene: hævelse og smerter i en del af kroppen
- tegn på nervesygdom: svækkelse eller lammelse af lemmer eller ansigt, talebesvær, stærk hovedpine, at se, føle eller høre ting, der ikke er der, synsændringer, bevidsthedstab, forvirring, desorientering, rysten, prikkende fornemmelse, smerter eller følelsesløshed i fingre eller tæer
- tegn på lungesygdom: besvær eller smerter ved vejrtrækning, hoste, pibende vejrtrækning med eller uden feber, hævede fødder eller ben
- tegn på mave-tarm-sygdom: mavesmerter, kvalme, opkastning af blod, sort eller blodig afføring, forstoppelse, halsbrand, sure opstød, oppustet mave
- tegn på leversygdom: gul hud og øjne, kvalme, tab af appetit, mørkfarvet urin
- tegn på leverbetændelse: genopblussen (reaktivering af leverbetændelse type B)
- tegn på øjensygdom: synsforstyrrelser, herunder sløret syn, dobbeltsyn eller oplevelse af blinkende lys, nedsat skarpsyn eller dårligere syn, blødning i øjnene, øget lysfølsomhed i

- øjnene, smerter i øjnene, røde, kløende eller irriterede øjne, tørre øjne, hævede eller kløende øjenlåg
- tegn på forstyrrelser i elektrolytbalancen: kvalme, åndenød, uregelmæssig hjerterytme (puls), uklar urin, træthed og/eller ømme led forbundet med unormale blodprøveresultater (fx højt kalium-, urinsyre- og fosfatniveau og lavt calciumniveau)

Kontakt din læge med det samme, hvis du oplever nogen af de ovennævnte bivirkninger.

**Nogle bivirkninger er meget almindelige** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- diarré
- hovedpine
- mangel på energi
- muskelsmerte
- kløe, udslæt
- kvalme
- forstoppelse
- opkastning
- hårtab
- smerter i arme og/eller ben, knoglesmerter og rygsmerter efter ophør med behandlingen med Nilotinib Accord
- langsommere vækst hos børn og unge
- infektioner i de øvre lufveje, inkl. ondt i halsen og løbende eller stoppet næse, nysen
- lavt niveau af blodlegemer (røde blodlegemer, blodplader) eller hæmoglobin
- højt niveau i blodet af lipase (bugspytkirtelfunktion)
- højt niveau i blodet af bilirubin (leverfunktionen)
- højt niveau i blodet af alanin transaminaser (leverenzym)

**Nogle bivirkninger er almindelige** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- lungebetændelse
- mavesmerte, ubehag i maven efter måltider, luft i tarmene, hævelse eller opsvulmen af maven
- smerter i knoglerne, muskelspasmer
- smerter (inkl. nakkesmerter)
- tør hud, urenheder i huden, mindsket hudfølsomhed
- vægtstigning eller vægttab
- søvnløshed, depression, angst
- natlige svedeture, stor svedafsondring
- generel utilpashed
- næseblod
- tegn på gigt: smerter og hævede led
- kan ikke opnå eller opretholde rejsning
- influenzalignende symptomer
- ondt i halsen
- bronkitis
- smerter i ørerne, hører støj (fx ringen, summen) i ørerne, som ikke kommer udefra (også kaldet tinnitus)
- hæmorroider
- kraftige menstruationer
- kløe i hårsækkene
- svamp i munden eller skeden
- konjunktivitis: flåd fra øjet med kløe, rødme og hævelse (bindehindekatar)
- øjenirritation, røde øjne
- tegn på hypertension: forhøjet blodtryk, hovedpine, svimmelhed
- hedeture
- tegn på perifer arteriel okklusiv sygdom: smerte, svaghed eller krampe i benmuskler, hvilket kan skyldes nedsat blodtilførsel, sår på ben eller arme, der heler langsomt eller slet ikke heler, og

- synlige ændringer i farven (blålig eller bleg) eller temperaturen (kølig) på ben eller arme (kan være tegn på blokering af arterier i det berørte ben, arm, tæer eller fingre)
- åndenød (også kaldet dyspnø)
  - mundsår med betændte gummer (også kaldet stomatitis)
  - højt niveau i blodet af amylase (bugspytkirtelfunktionen)
  - højt niveau i blodet af kreatinin (nyrefunktionen)
  - højt niveau i blodet af alkalisk fosfatase eller kreatininfosfokinase
  - højt niveau i blodet af aspartat-aminotransferase (leverenzym)
  - højt niveau i blodet af gammaglutamyltransferase (leverenzym)
  - tegn på leukopeni eller neutropeni: lavt niveau af hvide blodlegemer i blodet
  - forhøjet antal blodplader eller hvide blodlegemer i blodet
  - lavt niveau af magnesium, kalium, natrium, calcium eller fosfor i blodet
  - forhøjet niveau i blodet af kalium, calcium eller fosfor
  - højt niveau i blodet af fedt (herunder kolesterol)
  - højt niveau i blodet af urinsyre

**Nogle bivirkninger er ikke almindelige** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- allergi (overfølsomhed overfor Nilotinib Accord)
- tør i munden
- smerter i brystet
- smerte eller ubehag i siden af kroppen
- øget appetit
- brystforstørrelse hos mænd
- herpes virusinfektion
- stivhed i muskler og led, hævede led
- følelse af, at kropstemperaturen ændrer sig (inkl. føle sig varm, føle sig kold)
- smagsforstyrrelser
- hyppig vandladning
- tegn på betændelse i det beskyttende lag inde i maven: mavesmerte, kvalme, opkast, diarré, opsvulmen af maven
- hukommelsestab
- hudcyster, tyndere eller fortykket hud, fortykning af de yderste lag i huden, misfarvning af huden
- tegn på psoriasis: fortykkede områder med rød/sølvfarvet hud
- øget lysfølsomhed i huden
- hørebesvær
- betændelse i leddene
- ufrivillig vandladning
- betændelse i tarmene (også kaldet enterocolitis)
- bylder i endetarmen
- hævelse af brystvorterne
- symptomer på restless legs syndrom (en uimodståelig trang til at bevæge en del af kroppen, som regel benene, ledsaget af ubehagelige følelser)
- tegn på blodforgiftning: feber, bryst smerter, hurtig puls, åndenød eller hurtig vejrtrækning
- hudinfektion (byld i underhuden)
- hudvorter
- forhøjelse af særlige former for hvide blodlegemer (kaldet eosinofiler)
- tegn på lymfopeni: lavt niveau af hvide blodlegemer
- højt niveau i blodet af parathyroideahormon (et hormon, som regulerer niveauet af calcium og fosfor)
- højt niveau i blodet af laktatdehydrogenase (et enzym)
- tegn på lavt blodsukker: kvalme, svedeture, svaghed, svimmelhed, rystelser, hovedpine
- væskemangel
- unormalt fedtindhold i blodet
- ufrivillige rystebevægelser (også kaldet tremor)
- koncentrationsbesvær
- ubehagelig og unormal følelse ved berøring (kaldes også dysæstesi)
- træthed (svaghed)

- følelsesløshed eller prikkende fornemmelse i fingre og tæer (kaldes også perifer neuropati)
- lammelse af muskel i ansigtet
- rød plet i det hvide i øjet forårsaget af brud på blodkar (kaldes også conjunctivae blødning)
- blødning i øjne
- øjenirritation
- tegn på hjerteanfald (kaldes også myokardieinfarkt): pludselig og knusende smerte i brystet, træthed, uregelmæssig hjerterytme (puls)
- tegn på hjertemislyd: træthed, ubehag i brystet, svimmelhed, brystmerter, hjertebanken
- svampeinfektion på fødderne
- tegn på hjertesvigt: åndenød, åndedrætsbesvær, når patienten ligger ned, hævede fødder og ben
- smerte bagved brystbenet (også kaldet hjertehindebetændelse, perikarditis)
- tegn på hypertensiv krise: stærk hovedpine, svimmelhed, kvalme
- smerter og svaghed i benene, når du går (også kaldet claudicatio intermittens)
- tegn på forsnævring af arterierne i arme og ben: muligt forhøjet blodtryk, smertefuld krampe i den ene eller begge hofter, lår eller lægmuskler efter visse aktiviteter, som fx at gå rundt eller gå op ad trapper, følelsesløshed eller svaghed i benene
- blå mærker (når du ikke er kommet til skade)
- åreforkalkning, der kan skabe blokering i arterierne (kaldes også arteriosclerose)
- tegn på lavt blodtryk (også kaldet hypotension): ørhed, svimmelhed eller besvimelse
- tegn på lungeødem: stakåndet
- tegn på væske i lungerne: væskeopsamling mellem de vævslag, der beklæder lungerne og brysthulen (som, hvis det er alvorligt, kan nedsætte hjertets evne til at pumpe blod), brystmerter, hoste, hikke, hurtig vejrtrækning
- tegn på interstitiel lungesygdom: hoste, åndedrætsbesvær, smertefuld vejrtrækning
- tegn på lungehindesmerter: brystmerter
- tegn på lungehindebetændelse: hoste, smertefuld vejrtrækning
- hæshed
- tegn på lungehypertension: højt blodtryk i lungearterierne
- pibende vejrtrækning
- følsomme tænder
- tandkødsbetændelse: blødende tandkød, ømt eller hævet tandkød
- højt niveau i blodet af urinstof (nyrefunktionen)
- ændringer af proteiner i blodet (lavt niveau af globuliner eller tilstedeværelse af paraprotein)
- højt niveau i blodet af ukonjugeret bilirubin
- højt niveau i blodet af troponiner

**Nogle bivirkninger er sjældne** (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter)

- rødme og/eller hævelse og mulig afskalning af huden på håndflader og fodsåler (også kaldet hånd- og fodsygdom)
- vorter i munden
- følelse af hårde eller spændte bryster
- betændelseslignende tilstand i skjoldbruskkirtlen (også kaldet thyroiditis)
- forstyrret eller nedtrykt humør
- tegn på sekundær hyperparathyroidisme: knogle- og ledsmerter, oftere vandladning, mavesmerter, svaghed, træthed
- tegn på forsnævring af arterierne i hjernen: helt eller delvist synstab i begge øjne, dobbeltsyn, vertigo (snurrende fornemmelse), følelsesløshed eller snurren, tab af koordinationsevnen, svimmelhed eller forvirring
- hævelser i hjernen (muligvis hovedpine og/eller ændring af mental tilstand)
- tegn på betændelse i synsnerven: sløret syn, synstab
- tegn på hjertedysfunktion (nedsat uddrivningsfraktion): træthed, ubehag i brystet, svimmelhed, smerte, hjertebanken
- lavt eller højt niveau af insulin i blodet (hormon, der regulerer blodsukkeret)
- lavt niveau af insulin C peptid i blodet (bugspytkirtelfunktion)
- pludselig død

**Følgende andre bivirkninger er observeret med hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):**

- tegn på hjertedysfunktion (ventrikulær dysfunktion): åndenød, anspændelse i hvile, uregelmæssig hjerterytme (puls), ubehag i brystet, svimmelhed, smerte, hjertebanken, hyppigere vandladning, hævede fødder, ankler og mave.

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen [via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Dette lægemiddel kræver ingen særlig opbevaring.

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og blisteren efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at emballagen er beskadiget eller viser tegn på, at nogen har forsøgt at åbne den.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Nilotinib Accord indeholder:**

- Aktivt stof: nilotinib.  
Hver hård kapsel indeholder 50 mg, 150 mg eller 200 mg nilotinib.
- Øvrige indholdsstoffer:  
Kapselindhold: Lactosemonohydrat, crospovidon, polysorbat 80+, magnesiumaluminometasilicat, kolloid vandfri silica, magnesiumstearat  
  
Kapselskal (50 mg og 150 mg): Gelatine, titandioxid (E 171), rød jernoxid (E 172), gul jernoxid (E 172)  
Kapselskal (200 mg): Gelatine, titandioxid (E 171), gul jernoxid (E 172)  
  
Trykfarve (50 mg og 150 mg): Shellac, sort jernoxid (E 172), propylenglycol og kaliumhydroxid  
Trykfarve 200 mg): Shellac, propylenglycol, natriumhydroxid, titandioxid (E 171), povidon, allura-rød AC (E 129)

Se punkt 2: "Nilotinib Accord indeholder lactose, kalium og allura-rød AC".

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Nilotinib Accord 50 mg leveres som hårde gelatinekapsler, str. "4" (længde ca. 14 mm) med rød, uigennemsigtig overdel og lysegul, uigennemsigtig underdel, præget med "SML" i sort blæk på overdelen og "39" på underdelen, indeholdende råhvidt til gråt granuleret pulver.

Nilotinib Accord 150 mg leveres som hårde gelatinekapsler, str. "1" (længde ca. 19 mm) med rød, uigennemsigtig overdel og rød, uigennemsigtig underdel, præget med "SML" i sort blæk på overdelen og "26" på underdelen, indeholdende råhvidt til gråt granuleret pulver.

Nilotinib Accord 200 mg leveres som hårde gelatinekapsler, str. "0" (længde ca. 21 mm) med lysegul, uigennemsigtig overdel og lysegul, uigennemsigtig underdel, præget med "SML" i rødt blæk på overdelen og "27" på underdelen, indeholdende råhvidt til gråt granuleret pulver.

Nilotinib Accord 50 mg hårde kapsler leveres i pakninger, der indeholder 40 hårde kapsler og i multipakninger med 120 hårde kapsler (bestående af 3 kartoner med hver 40 hårde kapsler) eller perforerede enkeltdosisblistre á 40 × 1 hårde kapsler og i multipakninger á 120 × 1 hårde kapsler (bestående af 3 kartoner med hver 40 × 1 hårde kapsler).

Nilotinib Accord 150 mg og 200 mg hårde kapsler leveres i pakninger, der indeholder 28 eller 40 hårde kapsler og i multipakninger med 112 hårde kapsler (bestående af 4 kartoner med hver 28 hårde kapsler), 120 hårde kapsler (bestående af 3 kartoner med hver 40 hårde kapsler) eller 392 hårde kapsler (bestående af 14 kartoner med hver 28 hårde kapsler) eller perforerede enkeltdosisblistre á 28 × 1 eller 40 × 1 hårde kapsler og i multipakninger á 112 × 1 hårde kapsler (bestående af 4 kartoner med hver 28 × 1 hårde kapsler), 120 × 1 hårde kapsler (bestående af 3 kartoner med hver 40 × 1 hårde kapsler) eller 392 × 1 hårde kapsler (bestående af 14 kartoner med hver 28 × 1 hårde kapsler).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i dit land.

#### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

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

#### **Fremstillere**

LABORATORI FUNDACIÓ DAU  
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,  
Barcelona, 08040  
Spanien

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.  
Ul. Lutomierska 50, 95-200,  
Pabianice  
Polen

APIS Labor GmbH  
Resslstraße 9  
9065 Ebenthal in Kärnten  
Østrig

Pharmadox Healthcare Ltd.  
KW20A Kordin Industrial Park  
Paola, PLA 3000  
Malta

Accord Healthcare Single Member S.A.  
64th Km National Road Athens,  
Lamia, Schimatari, 32009,  
Grækenland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LU / LV / LX /  
MT / NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

Accord Healthcare S.L.U.

Tlf: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica A.E.

Tel: +30 210 74 88 821

**Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>