

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## NILOTINIB CÁPSULAS 150 mg

## NOMBRE DEL MEDICAMENTO

NILOTINIB CÁPSULAS 150 mg

NILOTINIB CÁPSULAS 200 mg

## COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

NILOTINIB CÁPSULAS 150 mg: Una cápsula contiene 150 mg de nilotinib (como clorhidrato dihidrato).NILOTINIB CÁPSULAS 200 mg: Una cápsula contiene 200 mg de nilotinib (como clorhidrato dihidrato).Excipientes c.s.: Según lo autorizado en registro sanitario.

## FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula ~~dura~~.NILOTINIB CÁPSULAS 150 mg: Polvo granular de color amarillo a amarillento en cápsulas de gelatina dura, opacas, de color rojo, de tamaño 1, impresas con “H” en la tapa y “23” en el cuerpo.NILOTINIB CÁPSULAS 200 mg: Polvo granular de color amarillo a amarillento en cápsulas de gelatina dura, opacas, de color amarillo, de tamaño 0, impresas con “H” en la tapa y “24” en el cuerpo.

## INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Nilotinib está indicado para el:

- Tratamiento de pacientes adultos con leucemia **mielógena** crónica con cromosoma Filadelfia positivo (LMC Ph+) en fase crónica recién diagnosticada. Los pacientes que han recibido tratamiento con nilotinib durante por lo menos 3 años y han logrado una respuesta molecular **pronunciada** (“profunda”) y sostenida pueden ser **aptos** para la **retirada** del tratamiento.
- Tratamiento de la LMC Ph+ en fase crónica o acelerada en pacientes adultos que son resistentes o intolerantes por lo menos a un tratamiento previo, incluido el tratamiento con imatinib. Los pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que después de haber recibido un tratamiento previo con imatinib pasaron a recibir nilotinib durante por lo menos 3 años y lograron una respuesta molecular **pronunciada** y sostenida pueden ser **aptos** para la **retirada** del tratamiento.

## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe iniciarlo un médico con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de pacientes con LMC. Si estuviera indicado clínicamente, nilotinib puede administrarse junto con factores de crecimiento hematopoyético, como la eritropoyetina o el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF); asimismo, puede administrarse con hidroxiurea o anagrelida.

Se recomienda supervisar la respuesta de los pacientes con LMC Ph+ al tratamiento con nilotinib de manera sistemática y cuando se modifique la terapia, a fin de identificar las respuestas subóptimas, la pérdida de respuesta a la terapia, la falta de cumplimiento terapéutico por parte del paciente y las posibles interacciones farmacológicas. El adecuado tratamiento de la LMC dependerá de los resultados de esta supervisión.

**Población destinataria general****Posología en los pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada**

La dosis recomendada de nilotinib es de 300 mg dos veces al día. **El tratamiento debe mantenerse en tanto se siga observando beneficio clínico o hasta que aparezca una toxicidad inaceptable.**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
NILOTINIB CÁPSULAS 150 mg****Posología en los pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada que han logrado una respuesta molecular pronunciada y sostenida (RM 4.5)**

Cabe la posibilidad de retirar el tratamiento en los pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que hayan recibido 300 mg de nilotinib dos veces al día durante por lo menos 3 años si se ha logrado una respuesta molecular pronunciada y sostenida durante un año como mínimo inmediatamente antes de retirar la terapia. La retirada de nilotinib debe emprenderla un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con LMC.

Los pacientes aptos para la retirada del tratamiento con nilotinib deben ser objeto de una monitorización de la concentración de transcritos BCR-ABL y del hemograma completo (incluida la fórmula leucocitaria) una vez por mes durante un año, cada 6 semanas durante el segundo año y cada 12 semanas de allí en más. La monitorización de las concentraciones de transcritos BCR-ABL se hará con una prueba diagnóstica cuantitativa validada a fin de determinar el grado de respuesta molecular en la Escala Internacional con una sensibilidad de por lo menos una respuesta molecular de 4,5 (RM 4.5).

En los pacientes que pierdan la RM 4.0 pero no la respuesta molecular importante (RMI) durante la fase sin tratamiento, se debe monitorizar la concentración de transcritos BCR-ABL cada 2 semanas hasta que esta concentración regrese a un valor entre RM 4.0 y RM 4.5. Los pacientes que mantengan la concentración de BCR-ABL entre la RMI y RM 4.0 durante un mínimo de 4 determinaciones consecutivas pueden volver a la pauta de monitorización original.

Los pacientes que dejen de presentar una RMI deben reanudar el tratamiento en las 4 semanas siguientes al momento en que ocurrió la pérdida de la remisión. La terapia con nilotinib debe reanudarse a la dosis de 300 mg dos veces al día o a una dosis menor de 400 mg una vez al día si el paciente fue objeto de una reducción de la dosis antes de retirar la terapia. Los pacientes que reanuden la terapia con nilotinib deben ser objeto de una monitorización mensual de la concentración de transcritos BCR-ABL hasta que se restablezca la RMI.

**Posología en los pacientes con LMC Ph+ en fase crónica o acelerada, resistentes o intolerantes por lo menos a un tratamiento previo, incluido el tratamiento con imatinib**

La dosis recomendada de nilotinib es de 400 mg dos veces al día. El tratamiento debe mantenerse en tanto se siga observando beneficio clínico o hasta que aparezca una toxicidad inaceptable.

**Posología en los pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que han logrado una respuesta molecular pronunciada y sostenida (RM 4.5) con nilotinib después de la terapia previa con imatinib**

Cabe la posibilidad de retirar el tratamiento en los pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que hayan recibido nilotinib durante por lo menos 3 años si se ha logrado una respuesta molecular pronunciada y sostenida durante un año como mínimo inmediatamente antes de retirar la terapia. La retirada de nilotinib debe emprenderla un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con LMC.

Los pacientes aptos para la retirada del tratamiento con nilotinib deben ser objeto de una monitorización de la concentración de transcritos BCR-ABL y del hemograma completo (incluida la fórmula leucocitaria) una vez por mes durante un año, cada 6 semanas durante el segundo año y cada 12 semanas de allí en más. La monitorización de las concentraciones de transcritos BCR-ABL se hará con una prueba diagnóstica cuantitativa validada a fin de determinar el grado de respuesta molecular en la Escala Internacional con una sensibilidad de por lo menos una RM 4.5.

Los pacientes con pérdida confirmada de la RM 4.0 (2 determinaciones sucesivas efectuadas dejando transcurrir al menos 4 semanas entre ambas confirman dicha pérdida) o con pérdida de la RMI deben reanudar el tratamiento en las 4 semanas siguientes al momento en que ocurrió la pérdida de la remisión. La terapia con nilotinib debe reanudarse con una dosis de 300 o 400 mg dos veces al día. Los pacientes que reanuden la terapia con nilotinib deben ser objeto de una monitorización mensual de la concentración de transcritos BCR-ABL hasta que se restablezca la RMI previa o la RM 4.0.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
NILOTINIB CÁPSULAS 150 mg**

**Recomendación es de vigilancia y ajustes de la dosis**

Se recomienda realizar un **electrocardiograma** (ECG) antes de iniciar el tratamiento con nilotinib y repetirlo al cabo de 7 días y cuando esté indicado desde el punto de vista clínico. Es necesario corregir la hipopotasemia y la hipomagnesemia antes de administrar nilotinib y vigilar periódicamente las concentraciones sanguíneas de potasio y magnesio durante el tratamiento, sobre todo en los pacientes propensos a dichas anomalías electrolíticas.

Se ha notificado aumentos en la concentración sérica de colesterol total con la administración de nilotinib. Se determinará el lipidograma antes de iniciar el tratamiento con nilotinib y se evaluará de nuevo a los 3 y a los 6 meses de iniciar este, y luego al menos una vez por año durante el tratamiento prolongado.

Se han notificado aumentos de la glucemia con la administración de nilotinib. Se determinará la glucemia antes de iniciar el tratamiento con nilotinib y se harán controles durante este.

Existe la posibilidad de que aparezca un síndrome de lisis tumoral (**SLT**), por lo que se aconseja corregir toda deshidratación clínicamente significativa y tratar las concentraciones elevadas de ácido úrico antes de iniciar la administración de nilotinib.

Puede que haya que interrumpir transitoriamente el tratamiento con nilotinib o reducir la dosis si aparecen reacciones adversas **hematológicas** (neutropenia, trombocitopenia) no relacionadas con la leucemia subyacente (ver Tabla 1).

**Tabla 1 Ajustes de la dosis en caso de neutropenia o trombocitopenia**

LMC en fase crónica recién diagnosticada, tratada con 300 mg dos veces al día.	CAN* <1 x 10 <sup>9</sup> /L y/o cifra de plaquetas <50 x 10 <sup>9</sup> /L	1. Interrumpa la administración de nilotinib y vigile el hemograma. 2. Reanude en un plazo de 2 semanas con la dosis previa cuando la CAN sea >1 x 10 <sup>9</sup> /L o la cifra de plaquetas >50 x 10 <sup>9</sup> /L. 3. Si las cifras del hemograma permanecen bajas, puede ser necesario reducir la dosis a 400 mg una vez al día.
LMC en fase crónica en pacientes resistentes o intolerantes, tratados con 400 mg dos veces al día	CAN* <0,5 x 10 <sup>9</sup> /L o cifra de plaquetas <10 x 10 <sup>9</sup> /L	1. Interrumpa la administración de nilotinib y vigile el hemograma. 2. Reanude en un plazo de 2 semanas con la dosis previa cuando la CAN sea >1 x 10 <sup>9</sup> /L o la cifra de plaquetas >20 x 10 <sup>9</sup> /L. 3. Si las cifras del hemograma permanecen bajas, puede ser necesario reducir la dosis a 400 mg una vez al día.

CAN= cifra absoluta de neutrófilos

Si aparece **una toxicidad no hematológica moderada o severa clínicamente significativa, el tratamiento** debe interrumpirse **y debe vigilarse al paciente y tratarlo como convenga. Si la dosis anterior era de 300 mg dos veces al día (en el caso de pacientes adultos con LMC en fase crónica recién diagnosticada) o de 400 mg dos veces al día (en el caso de pacientes adultos con LMC en fase crónica o acelerada resistentes o intolerantes), una vez resuelta la toxicidad el tratamiento puede reanudarse con dosis de 400 mg una vez al día. Si la dosis anterior era de 400 mg una vez al día deberá retirarse permanentemente el tratamiento. Si fuera adecuado desde el punto de vista clínico, se intentará reaumentar la dosis a 300 mg (LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada) o 400 mg (LMC Ph+ en fase crónica o acelerada en pacientes resistentes o intolerantes) dos veces al día.**

Aumento de la lipasa sérica: si el aumento es de grado 3 o 4, se debe reducir la dosis a 400 mg una vez al día o interrumpir el tratamiento. Se determinarán las concentraciones séricas de lipasa una vez al mes o cuando esté indicado desde el punto de vista clínico.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
NILOTINIB CÁPSULAS 150 mg**

Aumento de la bilirrubina y de las transaminasas hepáticas: si el aumento de las concentraciones de bilirrubina o de transaminasas hepáticas es de grado 3 o 4, se debe reducir la dosis a 400 mg una vez al día o interrumpir el tratamiento. Se determinarán las concentraciones de bilirrubina y de transaminasas hepáticas una vez al mes o cuando esté indicado desde el punto de vista clínico.

**Poblaciones especiales****Disfunción renal**

No se han llevado a cabo ensayos clínicos en pacientes con disfunción renal. En los ensayos clínicos se excluyó a los pacientes con concentraciones séricas de creatinina más de 1,5 veces mayores que el límite superior del intervalo normal de valores.

En los pacientes con disfunción renal no se prevé una disminución de la depuración corporal total del nilotinib, ya que ni este ni sus metabolitos se excretan en la orina.

**Disfunción hepática**

La disfunción hepática ejerce un efecto limitado sobre la farmacocinética del nilotinib. En los pacientes con disfunción hepática no es necesario ajustar la dosis, pero hay que tratarlos con cautela.

**Trastornos cardíacos**

En los ensayos clínicos se excluyó a los pacientes con cardiopatías no controladas o importantes, tales como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho inestable o bradicardia clínicamente significativa.

Se debe tener precaución en los pacientes que presenten trastornos cardíacos de este tipo.

**Pacientes pediátricos (menores de 18 años)**

No se ha establecido ni la seguridad ni la eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años.

**Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)**

En los ensayos clínicos, aproximadamente el 12% y el 30% de los sujetos (LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada o LMC Ph+ en fase crónica o acelerada en pacientes resistentes o intolerantes, respectivamente) tenían 65 años o más. No se observaron diferencias importantes entre los pacientes de 65 años o más y los adultos de entre 18 y 65 años en lo que respecta a la seguridad y la eficacia.

**Modo de administración**

Nilotinib cápsulas debe tomarse dos veces al día, a intervalos de 12 horas aproximadamente, y nunca acompañado de alimentos. Las cápsulas deben ingerirse enteras con un poco de agua. No deben consumirse alimentos durante por lo menos dos horas antes y una hora después de cada toma.

Si el paciente no puede deglutir las cápsulas, el contenido de cada cápsula puede dispersarse en una cucharadita de puré de manzana y debe tomarse de inmediato. No debe utilizarse ningún alimento que no sea puré de manzana ni más de una cucharadita de este.

Si se omite una dosis, el paciente no debe tomar una dosis adicional, sino la dosis siguiente habitual, tal como se le haya prescrito.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
NILOTINIB CÁPSULAS 150 mg****CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES****Mielosupresión**

El tratamiento con nilotinib se asocia a menudo con trombocitopenia, neutropenia y anemia (de grado 3 o 4 según los Criterios Comunes de Toxicidad del National Cancer Institute de los Estados Unidos), que aparecen con mayor frecuencia en pacientes con LMC resistentes o intolerantes a imatinib y, en particular, en aquellos con LMC en fase acelerada. Durante los dos primeros meses se deberá realizar un hemograma completo cada 2 semanas y, luego, una vez por mes o cuando esté indicado desde el punto de vista clínico. En general, la mielosupresión fue reversible y respondió bien a la interrupción temporal de nilotinib o a la reducción de la dosis.

**Prolongación del intervalo QT**

Los datos *in vitro* indican que el nilotinib puede prolongar la repolarización cardíaca ventricular (el intervalo QT).

En el estudio de fase III que se realizó en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada, la variación, con respecto al valor inicial, del intervalo QTcF medio cronopromediado (es decir, el promedio de todos los valores de QTcF medido en un periodo de tiempo) en el estado **de equilibrio** fue de 6 ms en el grupo tratado con 300 mg de nilotinib dos veces al día. Con la dosis recomendada de 300 mg dos veces al día ningún paciente presentó un QTcF absoluto superior a 480 ms ni se observaron episodios de taquicardia helicoidal (*torsade de pointes*).

En el estudio de fase II que se realizó en pacientes con LMC en fase crónica o acelerada resistentes o intolerantes a imatinib y tratados con 400 mg de nilotinib dos veces al día, la variación, con respecto al valor inicial, del intervalo QTcF medio cronopromediado en el estado **de equilibrio** fue de 5 ms en los pacientes con LMC en fase crónica y de 8 ms en los pacientes con LMC en fase acelerada. En 4 pacientes (<1%) se observó un QTcF superior a 500 ms.

En un estudio realizado en voluntarios sanos con exposiciones comparables a las de los pacientes, la variación, con respecto al valor inicial, del intervalo QTcF medio cronopromediado fue de 7 ms (IC  $\pm$  4 ms) tras restar los resultados registrados con el placebo. Ningún paciente presentó un intervalo QTcF superior a 450 ms. Además, tampoco se observaron arritmias que revistiesen importancia clínica durante la realización del ensayo. En particular, no se observaron episodios de taquicardia helicoidal, ni pasajeros ni continuos.

Puede producirse una prolongación clínicamente significativa del intervalo QT cuando se administra nilotinib de forma no adecuada con alimentos o con inhibidores potentes de CYP3A4 o con medicamentos que se sabe que pueden prolongar dicho intervalo; por consiguiente, debe evitarse la administración simultánea con nilotinib.

La presencia de hipopotasemia o hipomagnesemia puede aumentar las probabilidades de que los pacientes padezcan prolongaciones del intervalo QT.

Nilotinib debe utilizarse con precaución en pacientes que presentan o que tienen un riesgo importante de desarrollar una prolongación del intervalo QTc, como son aquellos:

- Con síndrome de intervalo QT largo;
- Con cardiopatías no controladas o importantes, tales como infarto de miocardio recientes, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho inestable o bradicardia clínicamente significativa.

**Muerte súbita**

En los ensayos clínicos, se han notificado casos poco frecuentes (0,1 a 1%) de muertes súbitas en pacientes con LMC en fase crónica o fase acelerada resistentes o intolerantes a imatinib que estaban recibiendo nilotinib y tenían antecedentes personales de cardiopatía o factores de riesgo cardíaco importantes. Con frecuencia esos pacientes padecían otras enfermedades, además de la neoplasia maligna de fondo, o estaban recibiendo tratamiento con otros fármacos. Puede que las anomalías de la repolarización ventricular hayan sido factores contribuyentes. Según la exposición desde la comercialización (medida en años-paciente), la tasa estimada de notificación espontánea de muerte súbita es del 0,02% por año-paciente. En el estudio de fase III realizado en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada no hubo casos de muerte súbita.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
NILOTINIB CÁPSULAS 150 mg****Eventos cardiovasculares**

Se han notificado eventos cardiovasculares tanto en un ensayo aleatorizado de fase III con nilotinib en pacientes recién diagnosticados de LMC como durante la comercialización del producto. En dicho ensayo clínico, con una mediana de tiempo en tratamiento de 60,5 meses, los eventos cardiovasculares de grado 3 o 4 registrados comprendían **arteriopatía** periférica oclusiva (1,4% y 1,1% con 300 mg y 400 mg de nilotinib dos veces al día, respectivamente), cardiopatía isquémica (2,2% y 6,1% con 300 mg y 400 mg de nilotinib dos veces al día, respectivamente) y eventos cerebrovasculares isquémicos (1,1% y 2,2% con 300 mg y 400 mg de nilotinib dos veces al día, respectivamente). Se indicará a los pacientes que, si presentan signos o síntomas agudos de eventos cardiovasculares, deben solicitar atención médica de inmediato. Durante el tratamiento con nilotinib es preciso evaluar el estado cardiovascular de los pacientes y vigilar y tratar activamente los factores de riesgo cardiovascular de conformidad con las directrices de referencia.

**Retención de líquido**

En un estudio de fase III realizado en pacientes recién diagnosticados de LMC hubo casos infrecuentes (entre el 0,1% y el 1%) de formas severas de retención de líquido que guardaban relación con el fármaco, como derrame pleural, edema pulmonar y derrame pericárdico. En las comunicaciones recibidas desde la comercialización del producto se mencionan eventos similares. Todo aumento rápido e inesperado del peso corporal deberá investigarse cuidadosamente. Si durante el tratamiento con nilotinib aparecen signos de retención de líquido severa, se evaluará la causa y se tratará al paciente en consecuencia.

**Reactivación de la hepatitis B**

Se han producido reactivaciones de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus después de que dichos pacientes recibieran inhibidores de la tirosina-**cinasa** BCR-ABL. Algunos casos relacionados con fármacos de la clase de los inhibidores de la tirosina-**cinasa** BCR-ABL evolucionaron hacia una insuficiencia hepática aguda o una hepatitis fulminante que requirió un trasplante de hígado o tuvo un desenlace mortal.

Es necesario hacer una prueba de detección de la infección por el virus de la hepatitis B en los pacientes antes de iniciar el tratamiento con nilotinib. Los pacientes que en la actualidad estén recibiendo un tratamiento con nilotinib deben someterse a una prueba de detección inicial de la infección por el virus de la hepatitis B a fin de identificar los portadores crónicos del virus. Es necesario consultar a un experto en hepatopatías y en el tratamiento de la hepatitis B antes de iniciar el tratamiento en los pacientes con serología positiva de anticuerpos contra el virus de la hepatitis B (incluidos los pacientes con enfermedad activa) y en los pacientes que den positivo en una prueba de detección de la hepatitis B durante el tratamiento. Los portadores del virus de la hepatitis B que necesiten tratamiento con nilotinib deben ser monitorizados de cerca en busca de signos o síntomas de infección activa por el virus de la hepatitis B durante la terapia y varios meses después de haberla finalizado.

**Monitorización especial de pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que han logrado una respuesta molecular pronunciada y sostenida****Requisitos para la retirada del tratamiento**

En los pacientes **aptos** ~~elegibles~~ en quienes se ha podido confirmar que expresan los típicos transcritos BCR-ABL, e13a2/b2a2 o e14a2/b3a2, puede considerarse la posibilidad de **retirar** el tratamiento. Es necesario que los pacientes expresen los transcritos típicos BCR-ABL para que se pueda cuantificar el nivel de expresión de la oncoproteína BCR-ABL, evaluar el grado de respuesta molecular y determinar la posible pérdida de la remisión molecular después de la retirada del tratamiento con nilotinib.

**Monitorización de los pacientes que han suspendido la terapia**

La monitorización de las concentraciones de transcritos BCR-ABL en los pacientes **aptos** para la retirada del tratamiento se hará con una prueba diagnóstica cuantitativa validada a fin de determinar el grado de respuesta con una sensibilidad de por lo menos una RM 4.5. Es necesario determinar las concentraciones de transcritos BCR-ABL antes y durante el periodo de retirada de la terapia.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****NILOTINIB CÁPSULAS 150 mg**

La pérdida de la **RMI** o la pérdida confirmada de la RM 4.0 (2 determinaciones sucesivas efectuadas dejando transcurrir al menos 4 semanas entre ambas confirman dicha pérdida) desencadenará la reanudación del tratamiento en las 4 semanas siguientes al momento en que ocurrió la pérdida de la remisión. Se requiere una monitorización frecuente de las concentraciones de transcritos BCR-ABL y del hemograma completo (incluida la fórmula leucocitaria) para detectar la posible pérdida de la remisión. **Los pacientes que no alcancen la RMI después de 3 meses tras la reanudación del tratamiento deben someterse a pruebas de detección de mutaciones que afectan el dominio cinásico de la proteína BCR-ABL.**

**Pruebas de laboratorio y vigilancia****Lípidos en sangre**

En un estudio de fase III llevado a cabo en pacientes con LMC recién diagnosticada, el 1,1% de los pacientes tratados con 400 mg de nilotinib dos veces al día tenían elevaciones de grado 3 o 4 del colesterol total; sin embargo, no se observaron elevaciones de grado 3 o 4 en el grupo que recibió la dosis de 300 mg dos veces al día. Se recomienda determinar el lipidograma antes de iniciar el tratamiento con nilotinib, y evaluarlo de nuevo a los 3 y a los 6 meses de iniciar este, y luego al menos una vez por año durante el tratamiento prolongado. Si es necesario administrar un inhibidor de la **hidroximetilglutaril-CoA** (HMG-CoA) reductasa (agente hipolipidemiante), ver la sección **Interacciones** antes de iniciar el tratamiento puesto que algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa también se metabolizan por la vía de CYP3A4.

**Glucemia**

En un estudio de fase III en pacientes con LMC recién diagnosticada, el porcentaje de ellos que presentó un aumento de la glucemia de grado 3 o 4 fue del 6,9% entre los tratados con 400 mg de nilotinib dos veces al día y del 7,2% entre los tratados con 300 mg de nilotinib dos veces al día. Se recomienda evaluar la glucemia antes de iniciar el tratamiento con nilotinib y vigilarla a lo largo del tratamiento según esté indicado desde el punto de vista clínico. Si los resultados de los análisis indican que es necesario instaurar un tratamiento, el médico deberá atenderse a las normas de práctica clínica y las directrices terapéuticas locales.

**Interacciones**

No se debe administrar nilotinib con inhibidores potentes de CYP3A4 ni con fármacos capaces de prolongar el intervalo QT, como los antiarrítmicos. Si fuera necesario administrar alguno de esos fármacos, se recomienda interrumpir antes el tratamiento con nilotinib, siempre que sea posible. Si no fuera posible interrumpir temporalmente dicho tratamiento, está indicado vigilar estrechamente al paciente por si se prolonga el intervalo QT.

La coadministración de nilotinib con inductores potentes del CYP3A4 probablemente reduzca la exposición al nilotinib en un grado clínicamente relevante. Por lo tanto, en pacientes que reciben tratamiento con nilotinib, deberán elegirse agentes terapéuticos alternativos con menor capacidad inductora de CYP3A4.

**Efecto de los alimentos**

La biodisponibilidad de nilotinib aumenta con los alimentos. Nilotinib no debe administrarse con alimentos y debe tomarse 2 horas después de la ingestión de los mismos. No se deben tomar alimentos hasta que pase por lo menos una hora después de cada dosis.

Debe evitarse siempre el consumo de jugo de pomelo (toronja) y de otros alimentos que inhiben la CYP3A4.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
NILOTINIB CÁPSULAS 150 mg****Disfunción hepática**

La disfunción hepática ejerce un efecto limitado sobre la farmacocinética de nilotinib. En sujetos con disfunción hepática leve, moderada o severa, la administración de dosis únicas de nilotinib produjo, respectivamente, aumentos del 35%, el 35% y el 19% del área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo (AUC) en comparación con un grupo de sujetos cuya función hepática era normal. La  $C_{max}$  prevista del estado **de equilibrio** de nilotinib mostró un aumento de 29%, 18% y 22%, respectivamente. En los ensayos clínicos se excluyó a los pacientes con cifras de **alanina-transaminasa** (ALT) o **aspartato-transaminasa** (AST) que fueran más de 2,5 veces mayores que el límite superior del intervalo normal de valores (o más de 5 veces mayores, si se debían a la enfermedad), o con cifras de bilirrubina total que fueran más de 1,5 veces mayores que dicho límite. El nilotinib se metaboliza fundamentalmente en el hígado. Se recomienda cautela en los pacientes con disfunción hepática.

**Lipasa sérica**

Se han observado elevaciones de la lipasa sérica. Se recomienda precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis. En caso de que las elevaciones de la lipasa estén acompañadas por síntomas abdominales, deberá interrumpirse el tratamiento con nilotinib y deberán considerarse medidas diagnósticas adecuadas para excluir la presencia de pancreatitis.

**Gastrectomía total**

La biodisponibilidad de nilotinib puede reducirse en pacientes con gastrectomía total. Debe considerarse un seguimiento más frecuente de estos pacientes.

**Síndrome de lisis tumoral**

Se han descrito casos de síndrome de lisis tumoral (**SLT**) en pacientes tratados con nilotinib. El apartado **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN** contiene recomendaciones para vigilar la aparición de este trastorno.

**REACCIONES ADVERSAS****Resumen del perfil toxicológico**

El perfil toxicológico del nilotinib que se describe a continuación se basa en datos de pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada que participaron en un ensayo aleatorizado de fase III comparativo con tratamiento activo y sin enmascaramiento, y de pacientes con LMC Ph+ en fase crónica o acelerada, resistentes o intolerantes, que sirvieron de base para definir las indicaciones enumeradas (ver Tabla 2). También se suministran los datos toxicológicos de dos estudios de **retirada** del tratamiento con nilotinib y de un estudio de fase III en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que no respondían satisfactoriamente al imatinib.

**En pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada**

Los datos presentados a continuación reflejan la exposición a nilotinib en un estudio aleatorizado de fase III realizado en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada a los que se les administró la dosis recomendada de 300 mg dos veces al día (n=279). La duración mediana del tratamiento fue de 60,5 meses (intervalo de valores: 0,1 a 70,8 meses).

Las reacciones adversas no **hematológicas** clasificadas como muy frecuentes ( $\geq 10\%$ ) fueron: exantema, prurito, cefalea, náuseas, cansancio, alopecia, mialgias y dolor en la parte alta del abdomen. La mayoría de esas reacciones adversas fueron de grado leve o moderado (grado 1 o 2). Con menor frecuencia ( $< 10\%$  y  $\geq 5\%$ ) se observaron estreñimiento, diarrea, piel seca, espasmos musculares, artralgias, dolor abdominal, edema periférico, vómitos y astenia; todas ellas eran de grado leve o moderado, se pudieron tratar y en general no obligaron a reducir la dosis. Hubo derrames pleurales y derrames pericárdicos en el 2% y  $< 1\%$ , respectivamente, de los pacientes que recibieron 300 mg de nilotinib dos veces al día, y ello con independencia de la relación causal. Se notificaron hemorragias gastrointestinales en el 3% de estos pacientes, y ello con independencia de la relación causal.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
NILOTINIB CÁPSULAS 150 mg**

La variación, con respecto al inicio, del intervalo QTcF medio cronopromediado en el estado **de equilibrio** fue de 6 ms con la dosis recomendada de 300 mg de nilotinib dos veces al día. En el grupo tratado con 400 mg de nilotinib dos veces al día y en el tratado con 400 mg de imatinib una vez al día, dicha variación fue, respectivamente, de 6 ms y 3 ms. En los grupos tratados con nilotinib no hubo ningún paciente que presentara un intervalo QTcF absoluto superior a 500 ms durante el tratamiento y tampoco se observaron episodios de taquicardia helicoidal. En 5 pacientes (uno del grupo tratado con 300 mg dos veces al día y cuatro del grupo tratado con 400 mg dos veces al día) se observaron aumentos del intervalo QTcF superiores a 60 ms con respecto a los valores iniciales durante el tratamiento con nilotinib.

En ninguno de los grupos terapéuticos hubo pacientes que presentaran una fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) inferior al 45% durante el tratamiento. Tampoco se observó ningún caso en el que la FEVI descendiera un 15% o más con respecto al valor inicial.

No se han notificado casos de muerte súbita en ninguno de los grupos terapéuticos.

Entre las reacciones adversas **hematológicas** que afectaron al grupo tratado con 300 mg de nilotinib dos veces al día figuraba la mielosupresión, con trombocitopenia (18%), neutropenia (15%) y anemia (8%). Las reacciones adversas bioquímicas fueron: aumento de la alanina-transaminasa (24%), hiperbilirrubinemia (16%), aumento de la aspartato-transaminasa (12%), aumento de la lipasa (11%), aumento de la bilirrubina sanguínea (10%), hiperglucemia (4%), hipercolesterolemia (3%) e hipertrigliceridemia (<1%). Las anomalías analíticas de grado 3 o 4 figuran en la Tabla 3.

En el 10% de los pacientes hubo que retirar el tratamiento debido a reacciones adversas.

**En pacientes con LMC Ph+ en fase crónica o acelerada, resistentes o intolerantes**

Los datos que se indican a continuación reflejan la exposición a nilotinib en 458 pacientes con LMC Ph+ en fase crónica (n=321) o acelerada (n=137) resistentes o intolerantes al menos a un tratamiento anterior, incluido el tratamiento con imatinib, que participaron en un estudio multicéntrico y sin enmascaramiento en el que recibieron la dosis recomendada de 400 mg dos veces al día.

Las reacciones adversas no **hematológicas** clasificadas como muy frecuentes ( $\geq 10\%$  en la población conjunta de pacientes con LMC en fase crónica o acelerada) fueron: exantema, prurito, náuseas, cansancio, cefalea, estreñimiento, diarrea, vómitos y mialgias, casi siempre de grado leve o moderado. Se observaron con menor frecuencia alopecia, espasmos musculares, disminución del apetito, artralgias, dolor óseo, dolor abdominal, edema periférico y astenia (<10% y  $\geq 5\%$ ), y fueron de grado leve o moderado (grado 1 o 2).

En menos del 1% de los pacientes tratados con nilotinib se produjeron derrames pleurales y pericárdicos, así como complicaciones relacionadas con la retención de líquido. Menos del 1% de los pacientes presentaron insuficiencia cardíaca. Se notificaron hemorragias gastrointestinales y del sistema nervioso central en el 1% y en menos del 1% de los pacientes, respectivamente.

En este estudio se registraron intervalos QTcF superiores a 500 ms en 4 pacientes (<1%). No se observaron episodios de taquicardia helicoidal, ni pasajeros continuos.

Las reacciones adversas **hematológicas** comprenden la mielosupresión, con trombocitopenia (31%), neutropenia (17%) y anemia (14%). Las anomalías de grado 3 o 4 figuran en la Tabla 3.

En el 16% de los pacientes en fase crónica y en el 10% de los pacientes en fase acelerada hubo que retirar el tratamiento debido a reacciones adversas.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
NILOTINIB CÁPSULAS 150 mg**

**En pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que no han logrado una respuesta molecular igual o superior a una reducción de 4,5 en escala logarítmica con un tratamiento con imatinib**

Los datos que se indican a continuación proceden de un estudio aleatorizado de fase III sin enmascaramiento en el que pacientes adultos de ambos sexos con LMC Ph+ en fase crónica que habían recibido imatinib durante dos años fueron expuestos a nilotinib (400 mg una vez al día) o a imatinib (400 o 600 mg una vez al día) durante 48 meses. Los pacientes aleatorizados al grupo del imatinib recibieron la misma dosis de imatinib que estaban recibiendo antes de la aleatorización. La duración mediana de la exposición fue de 47,2 meses en el grupo de nilotinib y de 37,0 y 26,7 meses en las cohortes que recibieron 400 o 600 mg de imatinib, respectivamente.

Las reacciones adversas referidas por al menos el 20% de los pacientes del grupo de nilotinib y con mayor frecuencia que en el grupo del imatinib fueron cefalea, exantema y prurito. Una mayor proporción de pacientes en el grupo de nilotinib que en el de imatinib refirieron eventos adversos que exigieron la **retirada** del tratamiento y eventos adversos que requirieron interrupciones o ajustes posológicos. Después del tratamiento con nilotinib se notificaron con frecuencia aumentos de la bilirrubina y las transaminasas.

Hasta la fecha de cierre de la base de datos de 48 meses se habían registrado tres muertes durante el tratamiento (dos en el grupo de nilotinib y una en el del imatinib). Otros tres pacientes murieron más de 28 días después de la retirada del tratamiento de estudio (uno en el grupo de nilotinib y dos en el del imatinib).

Al día 8 del tratamiento con nilotinib se observaron intervalos QTc >450 ms en 4 pacientes. No hubo pacientes con intervalos QTc >480 ms. Se registraron aumentos >30 ms en el intervalo QTc con respecto al inicio en 8 pacientes (7,9%). Ningún paciente del grupo de nilotinib tuvo prolongaciones del QTc >60 ms.

**Reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia**

En la Tabla 2 se muestran las reacciones adversas no **hematológicas** (excluidas las anomalías analíticas) que se notificaron, como mínimo, en un 5% de los pacientes tratados con nilotinib en los estudios clínicos que sirvieron de base para definir las indicaciones enumeradas. Están clasificadas según su frecuencia y las más frecuentes figuran en primer lugar. Dentro de cada grupo de frecuencia se citan por orden decreciente de gravedad. Además, la asignación de cada reacción adversa a una categoría de frecuencia se basa en la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ) o frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ). **La frecuencia se basa en la más elevada que se haya registrado en cualquier grupo tratado con nilotinib en ambos estudios, usando porcentajes con una precisión de un decimal.**

**Tabla 2 Reacciones adversas no ~~hematológicas~~ hemáticas notificadas con mayor frecuencia ( $\geq 5\%$  en cualquier grupo tratado nilotinib)**

Clase de órgano, aparato o sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Cefalea
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Náuseas
	Muy frecuente	Estreñimiento
	Muy frecuente	Diarrea
	Muy frecuente	Vómitos
	Muy frecuente	Dolor en la parte alta del abdomen
	Frecuente	Dolor abdominal
	Frecuente	Dispepsia
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Muy frecuente	Exantema
	Muy frecuente	Prurito
	Muy frecuente	Alopecia
	Muy frecuente	Piel seca
	Frecuente	Eritema
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	Muy frecuente	Mialgias
	Muy frecuente	Artralgias
	Frecuente	Espasmos musculares
	Frecuente	Dolor óseo

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
NILOTINIB CÁPSULAS 150 mg**

	Frecuente	Dolor en las extremidades
<b>Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración</b>	Muy frecuente	Cansancio
	Frecuente	Astenia
	Frecuente	Edema periférico

**Datos adicionales procedentes de ensayos clínicos**

Las reacciones adversas que se enumeran en este apartado se notificaron con una frecuencia inferior al 5% en los pacientes de los ensayos clínicos de nilotinib (que sirvieron de base para definir las indicaciones enumeradas) que recibieron las dosis recomendadas (frecuentes:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ; infrecuentes:  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ; los eventos aislados se consideran de "frecuencia desconocida"). En el caso de las anomalías analíticas, se incluyen también los eventos muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ) que no figura en la Tabla 2. Estas reacciones adversas, que se han incluido según su importancia clínica y se han clasificado por orden decreciente de gravedad en cada categoría, proceden de dos ensayos clínicos: 1) Análisis realizado al cabo de 60 meses en una población de pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada y 2) Análisis realizado al cabo de 24 meses en una población de pacientes con LMC Ph+ en fase crónica o acelerada, resistentes o intolerantes.

**Reacciones adversas notificadas en estudios clínicos en pacientes adultos****Infecciones e infestaciones**

*Frecuentes:* foliculitis, infección de las vías respiratorias altas (faringitis, rinofaringitis, rinitis).

*Infrecuentes:* neumonía, bronquitis, infección de las vías urinarias, infección por el virus herpes, candidiasis (incluye candidiasis oral), gastroenteritis.

*De frecuencia desconocida:* septicemia, absceso subcutáneo, absceso anal, forúnculo, tiña del pie, reactivación de la hepatitis B.

**Neoplasias benignas, malignas y no especificadas**

*Frecuentes:* papiloma cutáneo.

*De frecuencia desconocida:* papiloma oral, paraproteinemia.

**Trastornos de la sangre y el sistema linfático**

*Frecuentes:* leucopenia, eosinofilia, neutropenia febril, pancitopenia, linfocitopenia.

*De frecuencia desconocida:* trombocitopenia, leucocitosis.

**Trastornos del sistema inmunitario**

*De frecuencia desconocida:* hipersensibilidad.

**Trastornos endocrinos**

*Infrecuentes:* hipertiroidismo, hipotiroidismo.

*De frecuencia desconocida:* hiperparatiroidismo secundario, tiroiditis.

**Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

*Muy frecuente:* hipofosfatemia (incluye disminución del fósforo sanguíneo).

*Frecuentes:* desequilibrio electrolítico (incluye hipomagnesemia, hiperpotasemia, hipopotasemia, hiponatremia, hipocalcemia, hipercalcemia, hiperfosfatemia), diabetes mellitus, hiperglucemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia.

*Infrecuentes:* gota, deshidratación, aumento del apetito, dislipidemia.

*De frecuencia desconocida:* hiperuricemia, hipoglucemia.

**Trastornos psiquiátricos**

*Frecuentes:* depresión, insomnio, ansiedad.

*De frecuencia desconocida:* desorientación, estado confusional, amnesia, disforia.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
NILOTINIB CÁPSULAS 150 mg****Trastornos del sistema nervioso**

*Frecuentes:* mareo, neuropatía periférica, hipoestesia, parestesias.

*Infrecuentes:* hemorragia intracraneal, accidente cerebrovascular isquémico, accidente isquémico transitorio, infarto cerebral, migraña (jaqueca), pérdida de conciencia (incluye el síncope), temblor, trastorno de la atención, hiperestesia.

*De frecuencia desconocida:* accidente cerebrovascular, estenosis de la arteria basilar, edema cerebral, neuritis óptica, letargia, disestesia, síndrome de las piernas inquietas.

**Trastornos oculares**

*Frecuentes:* hemorragia ocular, edema periorbitario, prurito ocular, conjuntivitis, sequedad ocular (incluye xeroftalmía).

*Infrecuentes:* disfunción visual, visión borrosa, disminución de la agudeza visual, edema palpebral, fotopsias, hiperemia (escleral, conjuntival, ocular), irritación ocular, hemorragia conjuntival.

*De frecuencia desconocida:* papiledema, diplopía, fotofobia, hinchazón ocular, blefaritis, dolor ocular, coriorretinopatía, conjuntivitis alérgica, enfermedad de la superficie ocular.

**Trastornos del oído y el laberinto**

*Frecuentes:* vértigo.

*De frecuencia desconocida:* deficiencia auditiva, dolor de oído, acúfenos.

**Trastornos cardíacos**

*Frecuentes:* angina de pecho, arritmia (incluye bloqueo auriculoventricular, aleteo cardíaco, extrasístoles, fibrilación auricular, taquicardia, bradicardia), palpitaciones, prolongación del intervalo electrocardiográfico QT.

*Infrecuentes:* insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, coronariopatía, soplo cardíaco, derrame pericárdico, cianosis.

*De frecuencia desconocida:* disfunción ventricular, pericarditis, disminución de la fracción de expulsión.

**Trastornos vasculares**

*Frecuentes:* hipertensión arterial, crisis vasomotoras.

*Infrecuentes:* crisis hipertensiva, arteriopatía oclusiva periférica, claudicación intermitente, estenosis arterial en extremidades, hematoma, arteriosclerosis.

*De frecuencia desconocida:* choque hemorrágico, hipotensión arterial, trombosis, estenosis arterial periférica.

**Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino**

*Frecuentes:* disnea, disnea de esfuerzo, epistaxis, tos, disfonía.

*Infrecuentes:* edema pulmonar, derrame pleural, neumopatía intersticial, dolor pleurítico, pleuresía, dolor faringolaríngeo, irritación de la garganta.

*De frecuencia desconocida:* hipertensión pulmonar, sibilancias, dolor bucofaringeo.

**Trastornos gastrointestinales**

*Frecuentes:* pancreatitis, molestias abdominales, distensión abdominal, dispepsia, disgeusia, flatulencia.

*Infrecuentes:* hemorragia gastrointestinal, melena, úlceras bucales, reflujo gastroesofágico, estomatitis, dolor esofágico, xerostomía, gastritis, sensibilidad dental.

*De frecuencia desconocida:* úlcera gastrointestinal perforada, hemorragia retroperitoneal, hematemesis, úlcera gástrica, esofagitis ulcerosa, subíleo, enterocolitis, hemorroides, hernia de hiato, rectorragia, gingivitis.

**Trastornos hepatobiliares**

*Muy frecuentes:* hiperbilirrubinemia (incluye aumento de la bilirrubinemia).

*Frecuentes:* alteración de la función hepática.

*Infrecuentes:* hepatotoxicidad, hepatitis tóxica, ictericia.

*De frecuencia desconocida:* colestasis, hepatomegalia.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****NILOTINIB CÁPSULAS 150 mg****Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo**

*Frecuentes:* sudores nocturnos, eccema, urticaria, hiperhidrosis, contusión, acné, dermatitis (incluye la alérgica, la exfoliativa y la acneiforme).

*Infrecuentes:* exantema exfoliativo, erupción medicamentosa, dolor cutáneo, equimosis, tumefacción facial.

*De frecuencia desconocida:* psoriasis, eritema multiforme, eritema nudoso, úlcera cutánea, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, petequias, fotosensibilidad, ampolla, quiste cutáneo, hiperplasia sebácea, atrofia cutánea, cambio de color de la piel, exfoliación cutánea, hiperpigmentación cutánea, hipertrofia cutánea, hiperqueratosis.

**Trastornos osteomusculares y del tejido conjunto**

*Frecuentes:* dolor torácico osteomuscular, dolor osteomuscular, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor en fosa lumbar, debilidad muscular.

*Infrecuentes:* rigidez osteomuscular, hinchazón articular.

*De frecuencia desconocida:* artritis.

**Trastornos renales y urinarios**

*Frecuentes:* polaquiuria.

*Infrecuentes:* disuria, micción imperiosa, nicturia.

*De frecuencia desconocida:* insuficiencia renal, hematuria, incontinencia urinaria, cromaturia.

**Trastornos del aparato reproductor y de las mamas**

*Infrecuentes:* mastodinia, ginecomastia, disfunción eréctil.

*De frecuencia desconocida:* induración mamaria, menorragia, tumefacción del pezón.

**Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración**

*Frecuentes:* pirexia, dolor torácico (incluye dolor torácico no cardíaco), dolor, malestar torácico, malestar.

*Infrecuentes:* edema facial, edema de estasis, enfermedad seudogripal, escalofríos, sensación de cambio de temperatura corporal (incluye sensación de calor, sensación de frío).

*De frecuencia desconocida:* edema localizado.

**Pruebas complementarias**

*Muy frecuentes:* aumento de la alanina-transaminasa, aumentos de la aspartato-transaminasa, aumento de la lipasa, aumento del colesterol lipoproteínico (incluye el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad y el de las lipoproteínas de alta densidad), aumento del colesterol total, aumento de los triglicéridos sanguíneos.

*Frecuentes:* disminución de la hemoglobina, aumento de la amilasa sanguínea, aumento de la  $\gamma$ -glutamyltransferasa, aumento de la creatina-**cinasa** sanguínea, aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea, aumento de la insulina sanguínea, pérdida de peso, aumento de peso, disminución de las globulinas.

*Infrecuentes:* aumento de la lactato-deshidrogenasa sanguínea, aumento de la urea sanguínea.

*De frecuencia desconocida:* aumento de la troponina, aumento de la bilirrubina no conjugada sanguínea, disminución de la insulina sanguínea, disminución del péptido C de la insulina, aumento de la hormona paratiroidea sanguínea.

**Anomalías analíticas**

En la Tabla 3 se presentan las anomalías clínicamente importantes o severas e los valores de laboratorio hematológicos o bioquímicos habituales

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
NILOTINIB CÁPSULAS 150 mg**

**Tabla 3 Anomalías analíticas de grado 3 o 4**

	LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada			LMC Ph+, resistentes o intolerantes	
	Nilotinib 300 mg 2 veces al día N=279	Nilotinib 400 mg 2 veces al día N=277	Imatinib 400 mg 1 vez al día N=280	LMC-FC N=321	LMC-FA N=137
<b>Parámetros hemáticos</b>					
Mielosupresión					
-Neutropenia	12%	11%	22%	31%	42%
-Trombocitopenia	10%	12%	9%	30%	42%
-Anemia	4%	5%	6%	11%	27%
<b>Parámetros bioquímicos</b>					
-Aumento de la creatinina	0%	0%	<1%	1%	<1%
-Aumento de la lipasa	9%	10%	4%	18%	18%
-Aumento de la SGOT (AST)	1%	3%	1%	3%	2%
-Aumento de la SGPT (ALT)	4%	9%	3%	4%	4%
-Hipofosfatemia	8%	10%	10%	17%	15%
-Aumento de la bilirrubina (total)	4%	9%	<1%	7%	9%
-Aumento de la glucosa	7%	7%	<1%	12%	6%
-Aumento del colesterol (total)	0%	1%	0%	*	*
-Aumento de los triglicéridos	0%	<1%	0	*	*

\* Parámetro no recopilado

**Retirada del tratamiento en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que han logrado una respuesta molecular pronunciada y sostenida**

Tras la retirada del tratamiento con nilotinib en el marco del intento de remisión exenta de tratamiento (**RET**) los pacientes pueden presentar síntomas osteomusculares con mayor frecuencia que antes de retirar el tratamiento, por ejemplo, mialgia, dolor en las extremidades, artralgia, dolor óseo, dolor raquídeo o dolor osteomuscular.

En un estudio clínico de fase II en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada (N=190), se notificaron síntomas osteomusculares en el 24,7% de los pacientes durante el año consecutivo a la retirada de nilotinib y en el 16,3% de los pacientes durante el año previo a la retirada.

En otro estudio clínico de fase II en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que recibieron nilotinib después de un tratamiento con imatinib (N=126), se notificaron síntomas osteomusculares en el 42,1% de los pacientes durante el año consecutivo a la retirada de nilotinib y en el 14,3% de los pacientes durante el año previo a la retirada.

**Reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)**

Las reacciones adversas siguientes se han descrito desde la comercialización de nilotinib. Proceden de comunicaciones espontáneas de casos, de casos publicados en la literatura específica, de programas de acceso ampliado y de ensayos clínicos distintos de los realizados con miras al registro mundial del producto. Dado que se han notificado de forma voluntaria en una población cuyo tamaño no se conoce a ciencia cierta, no siempre es posible estimar de forma fidedigna su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al nilotinib (por eso se consideran “de frecuencia desconocida”).

De frecuencia desconocida: síndrome de lisis tumoral, parálisis facial.

**INTERACCIONES**

El nilotinib se metaboliza principalmente en el hígado y se espera que la CYP3A4 sea la forma que más contribuya al metabolismo oxidativo. El nilotinib también es sustrato de la bomba de expulsión de fármacos, la glucoproteína P (gp-P). Por consiguiente, los fármacos que afecten a CYP3A4 o la gp-P pueden modificar la absorción y la ulterior eliminación del nilotinib que haya ingresado en la circulación general.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## NILOTINIB CÁPSULAS 150 mg

**Fármacos que pueden aumentar las concentraciones séricas de nilotinib**

En un estudio de fase I del nilotinib administrado con imatinib (un sustrato de la gp-P y la CYP3A4), ambos fármacos ejercieron un leve efecto inhibitor de la gp-P o la CYP3A4. Cuando los dos se administraron de forma simultánea, el AUC del imatinib aumentó entre un 18% y un 39%, y la del nilotinib, entre un 18% y un 40%.

La biodisponibilidad del nilotinib en sujetos sanos se triplicó cuando se administró este fármaco junto con ketoconazol, que es un inhibidor potente de la CYP3A4. Por consiguiente, debe evitarse el tratamiento simultáneo con inhibidores potentes de la CYP3A4, como el ketoconazol, el itraconazol, el voriconazol, el ritonavir, la claritromicina y la telitromicina. Se considerará la posibilidad de administrar otros fármacos que inhiban mínimamente la CYP3A4 o no la inhiban en absoluto.

**Fármacos que pueden reducir las concentraciones séricas de nilotinib**

En sujetos sanos que recibieron durante 12 días 600 mg diarios de rifampicina, fármaco inductor de la CYP3A4, la exposición sistémica (AUC) al nilotinib disminuyó un 80% aproximadamente.

Los inductores de la actividad de la CYP3A4 pueden aumentar el metabolismo del nilotinib y con ello reducir las concentraciones plasmáticas de este. La coadministración de fármacos inductores de la CYP3A4 (como fenitoína, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan) puede reducir la exposición al nilotinib. En pacientes en los que esté indicado administrar un inductor de la CYP3A4 deben considerarse otras opciones farmacoterapéuticas con menor capacidad de inducción enzimática.

La solubilidad del nilotinib depende del pH y disminuye a medida que este aumenta. En sujetos sanos tratados durante 5 días con esomeprazol (40 mg una vez al día) se observó un aumento considerable de pH gástrico, pero la absorción del nilotinib solo disminuyó moderadamente (disminución de la  $C_{máx}$  en un 27% y del  $AUC_{0 \rightarrow \infty}$  en un 34%). Si fuera necesario, nilotinib puede administrarse junto con esomeprazol u otros inhibidores de la bomba de protones.

En un estudio realizado con sujetos sanos, no se observaron variaciones significativas en la farmacocinética del nilotinib cuando se administró una dosis única de 400 mg de nilotinib 10 horas después y 2 horas antes de administrar famotidina. Por lo tanto, cuando sea necesario el uso simultáneo de un bloqueante  $H_2$ , este podrá administrarse unas 10 horas antes y unas 2 horas después de la dosis de nilotinib.

En ese mismo estudio, la administración de un antiácido (hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio/simeticona) 2 horas antes o después de una dosis única de 400 mg de nilotinib tampoco alteró la farmacocinética del nilotinib. Por lo tanto, en caso de necesidad, podrá administrarse un antiácido aproximadamente 2 horas antes o aproximadamente 2 horas después de la dosis de nilotinib.

**Fármacos cuya concentración sistémica puede verse alterada por el nilotinib**

El nilotinib es un inhibidor competitivo de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2D6 y de la UGT1A1 *in vitro*, y la  $K_i$  más baja corresponde a la CYP2C9 ( $K_i=0,13 \mu M$ ). **Los estudios de inducción enzimática indican que el nilotinib puede considerarse un inductor *in vitro* de las actividades de la CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C9.**

En pacientes con LMC, el nilotinib administrado en dosis de 400 mg dos veces al día durante 12 días aumentó 2,6 veces la exposición sistémica al midazolam oral (que es un sustrato de la CYP3A4). El nilotinib es un inhibidor moderado de la CYP3A4, de modo que la exposición sistémica a otros fármacos principalmente metabolizados por la CYP3A4 (como algunos inhibidores de la HMG-CoA-reductasa) puede incrementarse cuando estos se coadministran con nilotinib. Puede que haya que vigilar al paciente y ajustar la dosis en el caso de fármacos que sean sustratos de la CYP3A4 y tengan un estrecho índice terapéutico (como el alfentanilo, la ciclosporina, la dihidroergotamina, la ergotamina, el fentanilo, el sirolimús y el tacrolimús, entre otros) cuando se coadministran con el nilotinib.

En sujetos sanos, el nilotinib en concentraciones de interés clínico no alteraba la farmacocinética ni la farmacodinámica de la warfarina, que es un sustrato sensible de la CYP2C9. Nilotinib puede usarse junto con warfarina sin que aumente el efecto anticoagulante.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
NILOTINIB CÁPSULAS 150 mg****Antiarrítmicos y otros fármacos que pueden prolongar el intervalo QT**

Debe evitarse el uso concomitante de antiarrítmicos (como la amiodarona, la disopiramida, la procainamida, la quinidina y el sotalol, entre otros) y otros fármacos capaces de prolongar el intervalo QT (como la cloroquina, la halofantrina, la claritromicina, el haloperidol, la metadona, el moxifloxacino, el bepridil y la pimozida, entre otros).

**Interacciones con los alimentos**

La ingestión de nilotinib con alimentos aumenta la absorción y la biodisponibilidad del nilotinib, por lo que se alcanzan concentraciones séricas más altas.

Debe evitarse siempre el consumo de jugo de pomelo (toronja) y de otros alimentos que inhiben la CYP3A4.

**EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR****Embarazo**

**Nilotinib puede causar daño fetal cuando se administra a embarazadas.** No se dispone de datos suficientes sobre el uso de nilotinib en mujeres embarazadas. **Los estudios de la función reproductora en ratas y conejas han revelado que el nilotinib indujo embriotoxicidad y/o fetotoxicidad (tras la exposición prenatal al nilotinib) con exposiciones que eran iguales a la alcanzada con la dosis humana máxima recomendada de 400 mg dos veces al día. Nilotinib no debe usarse durante el embarazo** salvo en caso de estricta necesidad. Si se usa durante el embarazo **o si la paciente se queda embarazada durante el tratamiento con nilotinib**, se informará a la paciente acerca de los posibles riesgos para el feto.

**Si una mujer que recibe nilotinib tiene planificado quedar embarazada, cabe la posibilidad de retirar el tratamiento si cumple los requisitos para la retirada del mismo. Se dispone de escasa información sobre embarazos en pacientes que han ingresado en la fase de RET. Si se ha planificado el embarazo durante la fase de RET, se debe informar a la paciente de que podría tener que volver a comenzar el tratamiento con nilotinib durante el embarazo.**

**Datos en animales**

**El nilotinib no fue teratogénico, pero si resultó embriotóxico y fetotóxico con dosis que también fueron tóxicas para las madres. Tanto en el estudio de fecundidad, en el que se trataron machos y hembras, como en el de embriotoxicidad, en el que se trataron hembras, se observó un aumento de pérdidas posteriores a la implantación. Los estudios de toxicidad embrionaria revelaron embrioletalidad y afectación fetal (principalmente reducción del peso fetal e irregularidades óseas y viscerales) en la rata y una mayor frecuencia de resorciones fetales y de anomalías óseas en el conejo. La exposición al nilotinib en las hembras que recibieron la dosis máxima sin efecto adverso observado (NOAEL) fue en general inferior o igual a la observada en los seres humanos tratados con 800 mg/d.**

**En un estudio prenatal y posnatal, la administración oral de nilotinib a ratas hembras desde el día 6 de la gestación hasta el día 21 o 22 después del parto produjo efectos maternos (reducción del consumo de alimento y menores aumentos de peso) y una prolongación del período gestacional con la dosis de 60 mg/Kg. Esta dosis se asoció a una disminución del peso de las crías y a anomalías de algunos parámetros del desarrollo físico (se adelantó la fecha media de despliegue del pabellón auditivo, de erupción de la dentición y de apertura de los ojos). La NOAEL en las madres y las crías fue una dosis materna de 20 mg/Kg.**



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
NILOTINIB CÁPSULAS 150 mg****Lactancia**

Se desconoce si el nilotinib pasa a la leche materna humana. Los estudios en animales demuestran que el nilotinib pasa a la leche materna. Las mujeres no deben amamantar a sus bebés mientras estén tomando nilotinib **ni en las 2 semanas posteriores a la última dosis**, pues no se puede descartar que exista un riesgo para el lactante.

**Mujeres y varones con capacidad de procrear  
Anticoncepción****Mujeres**

**Se debe aconsejar a las mujeres con capacidad de procrear que utilicen un método anticonceptivo eficaz (con una tasa de embarazo inferior al 1%) durante el tratamiento con nilotinib y hasta 2 semanas después de finalizarlo.**

**Infertilidad**

Se desconoce el efecto del nilotinib sobre la fecundidad masculina o femenina. En estudios con animales no se apreciaron efectos sobre la motilidad o el número de espermatozoides ni sobre la fecundidad de las ratas macho o hembra con las dosis estudiadas, incluida la más alta, que era unas 5 veces superior a la recomendada en los seres humanos.

**SOBREDOSIS**

Se han notificado casos aislados de sobredosis deliberadas de nilotinib en los que se ingirió un número indeterminado de cápsulas de nilotinib con bebidas alcohólicas y otras sustancias. Se describieron reacciones tales como neutropenia, vómitos y somnolencia. No se notificaron alteraciones del ECG ni manifestaciones de hepatotoxicidad. El desenlace que se notificó fue la recuperación de los pacientes.

En caso de sobredosis, hay que poner al paciente en observación y administrar un tratamiento de apoyo adecuado.

**FARMACOLOGÍA CLÍNICA****Modo de acción**

Nilotinib es un inhibidor potente y selectivo de la actividad de la tirosina-**cinasa** ABL de la oncoproteína BCR-ABL, tanto en líneas celulares como en células leucémicas primarias Ph+. El fármaco se fija con gran afinidad al dominio de unión del ATP, de tal manera que produce una potente inhibición de la BCR-ABL normal y mantiene su actividad contra 32 de las 33 formas mutadas de la BCR-ABL que son resistentes al imatinib. A consecuencia de esta actividad bioquímica, el nilotinib inhibe selectivamente la proliferación e induce la apoptosis en líneas celulares dependientes de la oncoproteína BCR-ABL y en células leucémicas primarias Ph+ de pacientes con leucemia **mielógena** crónica. En modelos murinos de leucemia **mielógena** crónica, la monoterapia con nilotinib por vía oral reduce la masa tumoral y prolonga la supervivencia.

**Farmacodinámica**

Nilotinib tiene efectos escasos o nulos frente a la mayoría de las demás **cinasas** analizadas, incluida la SRC, salvo las **cinasas** receptoras **del factor de crecimiento derivado de plaquetas** (PDGFR), KIT, **receptor 1 del factor estimulante de colonias** (CSF-1R), **receptor del dominio de la discoidina** (DDR) y Ephrin, a las que inhibe en el intervalo de concentraciones que normalmente se alcanzan tras la administración oral de las dosis terapéuticas recomendadas para el tratamiento de la leucemia **mielógena** crónica (ver Tabla 4).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
NILOTINIB CÁPSULAS 150 mg**

**Tabla 4 Perfil anticinásico anticinásico del nilotinib (fosforilación, CI<sub>50</sub> nM)**

BCR-ABL	PDGFR	KIT
20	69	210

**Farmacocinética****Absorción**

El nilotinib alcanza su concentración máxima 3 horas después de la administración oral. La absorción del nilotinib tras la administración oral es del 30% aproximadamente. No se ha determinado su biodisponibilidad absoluta. En comparación con una solución bebible (pH=1,2–1,3), la biodisponibilidad relativa del nilotinib en cápsulas es del 50% aproximadamente. Cuando nilotinib se administra con alimentos a voluntarios sanos, la C<sub>máx</sub> y el área bajo la curva de concentraciones séricas de nilotinib en función del tiempo (AUC) aumentan en un 112% y un 82%, respectivamente, en comparación con la administración en ayunas. La administración de nilotinib 30 minutos o 2 horas después de una comida aumentó la biodisponibilidad del nilotinib en un 29% y un 15%, respectivamente. La absorción del nilotinib (biodisponibilidad relativa) puede disminuir alrededor de un 48% en pacientes con gastrectomía total y un 22% en pacientes con gastrectomía parcial.

**Distribución**

El cociente sangre/plasma del nilotinib es de 0,68. Los experimentos *in vitro* indican que el grado de unión a proteínas plasmáticas es del 98%.

**Biotransformación y metabolismo**

Las principales vías metabólicas identificadas en sujetos sanos son la oxidación y la hidroxilación. El nilotinib es el principal componente circulante en el suero, **metabolizado principalmente por la CYP3A4**. Ninguno de los metabolitos contribuye en grado significativo a la actividad farmacológica del nilotinib.

**Eliminación**

Tras la administración a sujetos sanos de una dosis única de nilotinib radiomarcado, más del 90% de la dosis se eliminó en un plazo de 7 días, principalmente en las heces. El 69% de las dosis correspondía al fármaco inalterado.

La vida media de eliminación aparente, estimada a partir de la farmacocinética tras dosis múltiples administradas a diario, fue de 17 horas aproximadamente. La farmacocinética del nilotinib presentó una variabilidad interindividual entre moderada y grande (coeficiente de variación porcentual: 33%-43%).

**Linealidad o no linealidad**

La exposición al nilotinib en el estado **de equilibrio** depende de la dosis, pero a partir de 400 mg una vez al día, la exposición sistémica aumenta de forma infraproporcional a la dosis. En el estado **de equilibrio**, la exposición sistémica diaria al nilotinib con la pauta posológica de 400 mg dos veces al día fue un 35% mayor que con la de 800 mg una vez al día. La exposición sistémica (AUC) al nilotinib en el estado **de equilibrio** con dosis de 400 mg dos veces al día fue aproximadamente un 13,4% mayor que con 300 mg dos veces al día. Las concentraciones mínima y máxima medias de nilotinib a lo largo de 12 meses fueron, respectivamente, alrededor de un 15,7% y un 14,8% mayores con 400 mg dos veces al día que con 300 mg dos veces al día. La exposición al nilotinib no aumentó en grado significativo cuando se aumentó la dosis de 400 mg dos veces al día a 600 mg dos veces al día.

El estado **de equilibrio** se alcanzó esencialmente hacia el día 8. Entre la primera dosis y el estado **de equilibrio**, la exposición sistémica al nilotinib aumentó aproximadamente al doble con la administración de 400 mg una vez al día, y unas 3,8 veces con la administración de 400 mg dos veces al día.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
NILOTINIB CÁPSULAS 150 mg****Estudios equivalencia terapéutica**

**Se ha demostrado la equivalencia terapéutica de las potencias 200 y 150 mg de acuerdo a la normativa nacional y sus criterios allí definidos, empleando el producto de referencia definido por la autoridad competente.**

**ESTUDIOS CLÍNICOS****LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada**

Se llevó a cabo un estudio de fase III aleatorizado, multicéntrico y sin enmascaramiento para determinar la eficacia de nilotinib en comparación con el imatinib en adultos con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada y confirmada mediante análisis citogenético. Los pacientes habían sido diagnosticados en los último 6 meses y no habían recibido tratamiento de la LMC en fase crónica, excepto hidroxiurea o anagrelida. Además, se los estratificó en el momento del diagnóstico en función de la puntuación de riesgo de Sokal.

La evaluación de la eficacia se basó en los resultados de 846 pacientes (283 tratados con 400 mg de imatinib una vez al día, 282 tratados con 300 mg de nilotinib dos veces al día, y 281 tratados con 400 mg de nilotinib dos veces al día).

Los tres grupos estaban bien equilibrados con respecto a las características iniciales. La mediana de edad era de 46 años en el grupo tratado con imatinib y de 47 años en los dos grupos tratados con nilotinib. Los pacientes de 65 años o más representaban el 12,4% en el grupo tratado con imatinib, el 12,8% en el tratado con 300 mg de nilotinib dos veces al día, y el 10,0% en el tratado con 400 mg de nilotinib dos veces al día. El porcentaje de varones era ligeramente mayor que el de mujeres en todos los grupos (55,8% en el tratado con imatinib, 56,0% en el tratado con 300 mg de nilotinib dos veces al día, y 62,3% en el tratado con 400 mg de nilotinib dos veces al día). Más del 60% de los pacientes eran blancos y una 25% eran asiáticos.

El análisis principal de los datos se hizo cuando los 846 pacientes completaron 12 meses de tratamiento (si no lo habían abandonado antes). Los análisis posteriores reflejan el momento en que los pacientes completaron 24, 36, 48 y 60 meses de tratamiento (si no lo habían abandonado antes). La duración mediana del tratamiento fue de alrededor de 60 meses en los tres grupos terapéuticos. La mediana de la intensidad real de la dosis fue de 400 mg/d en el grupo tratado con imatinib, de 593 mg/d en el grupo tratado con 300 mg de nilotinib dos veces al día, y de 773 mg/d en el grupo tratado con 400 mg de nilotinib dos veces al día.

**Respuesta molecular mayor (RMM)**

La variable principal de la valoración de la eficacia fue la RMM al cabo de 12 meses tras el inicio de la administración de la medicación del estudio. La RMM se definió como un cociente BCR-ABL/ABL  $\leq 0,1\%$  según la escala internacional, determinado mediante **reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real** (RQ-PCR), que corresponde a una reducción del transcrito BCR-ABL igual o superior a 3 en escala logarítmica **con** respecto al valor inicial **normalizado**.

**La variable principal de valoración de la eficacia, es decir,** la tasa de RMM al cabo de 12 meses, fue **significativamente** mayor en el grupo tratado con 300 mg de nilotinib dos veces al día que en el tratado con 400 mg de imatinib una vez al día (44,3% frente a 22,3%, **valor de**  $p < 0,0001$ ). La tasa de RMM al cabo de 12 meses también fue mayor, en grado estadísticamente significativo, en el grupo tratado con 400 mg de nilotinib dos veces al día que en el tratado con 400 mg de imatinib una vez al día (42,7% frente a 22,3%, **valor de**  $p < 0,0001$ ) (ver Tabla 5).

En el grupo tratado con la dosis recomendada de 300 mg de nilotinib dos veces al día, las tasas de RMM al cabo de 3, 6, 9 y 12 meses fueron del 8,9%, 33,0%, 43,3% y 44,3%, respectivamente. En el grupo tratado con la dosis de 400 mg de nilotinib dos veces al día, las tasas de RMM al cabo de 3, 6, 9 y 12 meses fueron del 5,0%, 29,5%, 38,1% y 42,7%, respectivamente. En el grupo tratado con la dosis de 400 mg de imatinib una vez al día, las tasas de RMM al cabo de 3, 6, 9 y 12 meses fueron del 0,7%, 12,0%, 18,0% y 22,3%, respectivamente.

Las tasas de RMM al cabo de 12, 24, 36, 48 y 60 meses se presentan en la Tabla 5.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
NILOTINIB CÁPSULAS 150 mg**

**Tabla 5 Tasa de remisión molecular mayor (RMM)**

	Nilotinib 300 mg dos veces al día N=282 n (%)	Nilotinib 400 mg dos veces al día N=281 n (%)	Imatinib 400 mg una vez al día N=283 n (%)
<b>RMM al cabo de 12 meses</b> IC del 95% de la respuesta	125 (44,3) <sup>1</sup> (38,4; 50,3)	120 (42,7) <sup>1</sup> (36,8; 48,7)	63 (22,3) (17,6; 27,6)
<b>RMM al cabo de 24 meses</b> IC del 95% de la respuesta	174 (61,7) <sup>1</sup> (55,8; 67,4)	166 (59,1) <sup>1</sup> (53,1; 64,9)	106 (37,5) (31,8; 43,4)
<b>RMM al cabo de 36 meses<sup>2</sup></b> IC del 95% de la respuesta	165 (58,5) <sup>1</sup> (52,5; 64,3)	161 (57,3) <sup>1</sup> (51,3; 63,2)	109 (38,5) (32,8; 44,5)
<b>RMM al cabo de 48 meses<sup>3</sup></b> IC del 95% de la respuesta	169 (59,9) <sup>1</sup> (54,0; 65,7)	155 (55,2) (49,1; 61,1)	124 (43,8) (38,0; 49,8)
<b>RMM al cabo de 60 meses<sup>4</sup></b> IC del 95% de la respuesta	177 (62,8) (56,8; 68,4)	172 (61,2) (55,2; 66,9)	139 (49,1) (43,2; 55,1)

<sup>1</sup> Valor p de la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel para la tasa de respuesta (frente a 400 mg de imatinib) <0,0001

<sup>2</sup> En cada tiempo analizado se incluye como pacientes que respondían únicamente a los que estaban en RMM en ese momento concreto. De entre todos los pacientes, 199 (el 35,2%) no fueron evaluables respecto a la RMM al cabo de 36 meses (87 en el grupo que recibía nilotinib 300 mg dos veces al día y 112 en el grupo que recibía imatinib) porque no se disponía de los análisis por PCR o estos no eran valorables (n=17), porque se detectaron transcritos atípicos al inicio (n=7) o porque se interrumpió definitivamente el tratamiento antes de los 36 meses (n=175).

<sup>3</sup> En cada tiempo analizado se incluye como pacientes que respondían únicamente a los que estaban en RMM en ese momento concreto. De entre todos los pacientes, 305 (el 36,1%) no fueron evaluables respecto a la RMM al cabo de 48 meses (98 en el grupo que recibía nilotinib 300 mg dos veces al día, 88 en el grupo que recibía nilotinib 400 mg dos veces al día y 119 en el grupo que recibía imatinib) porque no se disponía de los análisis por PCR o estos no eran valorables (n=18), porque se detectaron transcritos atípicos al inicio (n=8) o porque se interrumpió definitivamente el tratamiento antes de los 48 meses (n=279).

<sup>4</sup> En cada tiempo analizado se incluye como pacientes que respondían únicamente a los que estaban en RMM en ese momento concreto. De entre todos los pacientes, 322 (el 38,1%) no fueron evaluables respecto a la RMM al cabo de 60 meses (99 en el grupo que recibía nilotinib 300 mg dos veces al día, 93 en el grupo que recibía nilotinib 400 mg dos veces al día y 130 en el grupo que recibía imatinib) porque no se disponía de los análisis por PCR o estos no eran valorables (n=9), porque se detectaron transcritos atípicos al inicio (n=8) o porque se interrumpió definitivamente el tratamiento antes de los 60 meses (n=305).

Cualquiera que fuera el grupo de riesgo de Sokal, en todos los tiempos analizados, las tasas de RMM de los dos grupos tratados con nilotinib se mantuvieron por encima de las del grupo que recibió imatinib.

En un análisis retrospectivo, el 91% de los pacientes que recibieron 300 mg de nilotinib dos veces al día (234/258) alcanzaron cifras de BCR-ABL  $\leq 10\%$  al cabo de 3 meses de tratamiento en comparación con el 67% (176/264) de los pacientes que recibieron 400 mg de imatinib una vez al día. Los pacientes con cifras de BCR-ABL  $\leq 10\%$  al cabo de 3 meses de tratamiento muestran una supervivencia global más elevada al cabo de 60 meses en comparación con los pacientes que no alcanzaron dicha cifra de respuesta molecular (el 97% frente al 82%, respectivamente [valor de p=0,0116]).

En función de los análisis de Kaplan-Meier del tiempo transcurrido hasta la primera RMM en la totalidad de los pacientes, la probabilidad de alcanzar la RMM en los diversos tiempos analizados fue mayor en los dos grupos tratados con nilotinib que en el tratado con imatinib (comparación entre 300 mg de nilotinib dos veces al día y el imatinib: cociente de riesgos instantáneos [CRI]=2,20 y valor de p<0,0001 en la prueba del orden logarítmico estratificada; comparación entre 400 mg de nilotinib dos veces al día y el imatinib: CRI=1,88 y valor de p<0,0001 en la prueba del orden logarítmico estratificada).

La Tabla 6 recoge los porcentajes de pacientes con una respuesta molecular de  $\leq 0,01\%$  y  $\leq 0,0032\%$  según la Escala Internacional (EI) en los diversos tiempos analizados.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
NILOTINIB CÁPSULAS 150 mg**

**Tabla 6** Porcentajes de pacientes con una respuesta molecular de  $\leq 0,01\%$  (reducción de 4 en escala logarítmica) y de  $\leq 0,0032\%$  (reducción de 4,5 en escala logarítmica)

	Nilotinib 300 mg dos veces al día N=282 (%)		Nilotinib 400 mg dos veces al día N=281 (%)		Imatinib 400 mg dos veces al día N=283 (%)	
	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$
Al cabo de 12 meses	11,7	4,3	8,5	4,6	3,9	0,4
Al cabo de 24 meses	24,5	12,4	22,1	7,8	10,2	2,8
Al cabo de 36 meses	29,4	13,8	23,8	12,1	14,1	8,1
Al cabo de 48 meses	33,0	16,3	29,9	17,1	19,8	10,2
Al cabo de 60 meses	47,9	32,3	43,4	29,5	31,1	19,8

**Duración de la Respuesta Molecular Mayor (RMM)**

Según las estimaciones de Kaplan-Meier de la duración de la primera RMM, los porcentajes de pacientes que mantenían la respuesta al cabo de 60 meses entre los que habían alcanzado la RMM fueron del 93,4% (IC del 95%: 89,9% - 96,9%) en el grupo tratado con 300 mg de nilotinib dos veces al día; **del 92,0% (IC del 95%: 88,2% - 95,8%) en el grupo tratado con 400 mg de nilotinib dos veces al día** y del 89,1% (IC del 95%: 84,2% - 94,0%) en el grupo que recibía 400 mg de imatinib una vez al día.

**Respuesta citogenética completa (RCC)**

La RCC se definió como un 0% de metafases Ph<sup>+</sup> en la médula ósea tras la evaluación de un mínimo de 20 metafases. La tasa de RCC al cabo de **12 meses (se incluye como** pacientes que respondían a los que lograron la RCC al cabo de 12 meses o antes) fue estadísticamente mayor en ambos grupos tratados con nilotinib (300 mg dos veces al día y 400 mg dos veces al día) que en el grupo tratado con 400 mg de imatinib una vez al día (véase la Tabla 7).

La tasa de RCC al cabo de 24 meses (**se incluye como** pacientes que respondían a los que lograron la RCC al cabo de 24 meses o antes) fue estadísticamente mayor en ambos grupos tratados con nilotinib (300 mg dos veces al día y 400 mg dos veces al día) que en el grupo tratado con 400 mg de imatinib una vez al día.

**Tabla 7** Tasa de RCC

	Nilotinib 300 mg dos veces al día N=282 n (%)	Nilotinib 400 mg dos veces al día N=281 n (%)	Imatinib 400 mg dos veces al día N=283 n (%)
<b>Al cabo de 12 meses</b>			
<b>Respuesta citogenética completa</b> IC del 95% de la respuesta	226 (80,1) [75,0; 84,6]	219 (77,9) [72,6; 82,6]	184 (65,0) [59,2; 70,6]
Valor p de la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel para la tasa de respuesta (frente a 400 mg de imatinib)	<0,0001	0,0005	
<b>Al cabo de 24 meses</b>			
<b>Respuesta citogenética completa</b> IC del 95% de la respuesta	245 (86,9%) [82,4; 90,6]	238 (84,7%) [79,9; 88,7]	218 (77,0%) [71,7; 81,8]
Valor p de la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel para la tasa de respuesta (frente a 400 mg de imatinib)	0,0018	0,0160	

**Duración de la remisión citogenética completa (RCC)**

Según las estimaciones de Kaplan-Meier, los porcentajes de pacientes que mantenían la respuesta al cabo de 60 meses entre los que habían alcanzado la RCC fueron del 99,1% (IC del 95%: 97,9% - 100%) en el grupo tratado con 300 mg de nilotinib dos veces al día, del 98,7% (IC del 95%: 97,9% - 100%) en el grupo tratado con 400 mg de nilotinib dos veces al día y del 97,0% (IC del 95%: 94,7% - 99,4%) en el grupo que recibía 400 mg de imatinib una vez al día.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
NILOTINIB CÁPSULAS 150 mg****Progresión a fase acelerada o crisis blástica durante el tratamiento**

La progresión a fase acelerada o crisis blástica (FA/CB) durante el tratamiento se define como el tiempo transcurrido desde la fecha de aleatorización hasta la primera progresión documentada de la enfermedad a FA/CB o a muerte debida a la leucemia **mielógena** crónica. En conjunto, hasta la fecha de cierre del estudio, 17 pacientes progresaron a fase acelerada o crisis blástica durante el tratamiento (2 en el grupo tratado con 300 mg de nilotinib dos veces al día, 3 en el tratado con 400 mg de nilotinib dos veces al día y 12 en el tratado con 400 mg de imatinib una vez al día). Las tasas estimadas de pacientes sin progresión a fase acelerada o crisis blástica al cabo de 60 meses fueron del 99,3%, 98,7% y 95,2%, respectivamente (comparación entre 300 mg de nilotinib dos veces al día y el imatinib: CRI=0,1599 y valor de  $p=0,0059$  en la prueba del orden logarítmico estratificada; comparación entre 400 mg de nilotinib dos veces al día y el imatinib: CRI=0,2457 y valor de  $p=0,0185$  de la prueba del orden logarítmico estratificada). No se notificaron nuevos eventos de progresión a fase acelerada o crisis blástica durante el tratamiento desde el análisis realizado al cabo de 2 años.

Si se incluye la evolución clonal como criterio de progresión, en la fecha de cierre del estudio, 25 pacientes habían progresado a fase acelerada o crisis blástica durante el tratamiento (3 en el grupo tratado con 300 mg de nilotinib dos veces al día, 5 en el tratado con 400 mg de nilotinib dos veces al día y 17 en el tratado con 400 mg de imatinib una vez al día). Las tasas estimadas de pacientes sin progresión a fase acelerada o crisis blástica, incluida la evolución clonal, al cabo de 60 meses fueron del 98,7%, 97,9% y 93,2%, respectivamente (comparación entre 300 mg de nilotinib dos veces al día y el imatinib: CRI=0,1626 y valor de  $p=0,0009$  en la prueba del orden logarítmico estratificada; comparación entre 400 mg de nilotinib dos veces al día y el imatinib: CRI=0,2848 y valor de  $p=0,0085$  en la prueba del orden logarítmico estratificada).

**Supervivencia general (SG)**

En total fallecieron 50 pacientes durante el tratamiento o el seguimiento posterior a la retirada de este (18 en el grupo que recibió 300 mg de nilotinib dos veces al día, 10 en el que recibió 400 mg de nilotinib dos veces al día y 22 en el que recibió 400 mg de imatinib una vez al día). 26 de estas 50 muertes estuvieron relacionadas con la leucemia **mielógena** crónica (6 en el grupo tratado con 300 mg de nilotinib dos veces al día, 4 en el grupo tratado con 400 mg de nilotinib dos veces al día y 16 en el que recibió 400 mg de imatinib una vez al día). Las tasas estimadas de pacientes vivos al cabo de 60 meses fueron del 93,7%, 96,2% y 91,7%, respectivamente (comparación entre 300 mg de nilotinib dos veces al día y el imatinib: CRI=0,8026 y valor de  $p=0,4881$  en la prueba del orden logarítmico estratificada; comparación entre 400 mg de nilotinib dos veces al día y el imatinib: CRI=0,4395 y valor de  $p=0,0266$  en la prueba del orden logarítmico estratificada). Si se consideran como eventos solo las muertes relacionadas con la LMC, las tasas estimadas de supervivencia general al cabo de 60 meses fueron del 97,7%, 98,5% y 93,8%, respectivamente (comparación entre 300 mg de nilotinib dos veces al día y el imatinib: CRI=0,3673 y valor de  $p=0,0292$  en la prueba del orden logarítmico estratificada; comparación entre 400 mg de nilotinib dos veces al día y el imatinib: CRI=0,2411 y valor de  $p=0,0057$  en la prueba del orden logarítmico estratificada).

**Sustitución por el tratamiento con nilotinib en pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica que no han logrado una respuesta molecular igual o superior a una reducción de 4,5 en escala logarítmica con un tratamiento con imatinib**

Se llevó a cabo un estudio aleatorizado de fase III, sin enmascaramiento y multicéntrico en 207 pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica que habían recibido imatinib durante 2 años como mínimo sin que se hiciera un ajuste definitivo de la dosis de imatinib durante 6 meses ni se observara una toxicidad significativa en los 3 primeros meses desde su ingreso al estudio. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 al grupo de nilotinib (400 mg, dos veces al día;  $n=104$ ) o al grupo de continuación con imatinib en dosis idénticas a las que estaban recibiendo antes de la aleatorización (400 o 600 mg una vez al día;  $n=103$ ). La aleatorización fue estratificada según la duración del tratamiento anterior con imatinib y la duración del uso previo de interferón. La duración mediana del tratamiento (desde el primer día de tratamiento hasta el último día del tratamiento aleatorizado) a la fecha de cierre de la base de los datos era de 47,2 meses en el grupo de nilotinib y de 37,0 y 26,7 meses en las cohortes del grupo de imatinib que recibieron 400 y 600 mg, respectivamente.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
NILOTINIB CÁPSULAS 150 mg**

Ambos grupos de tratamiento eran parejos en cuanto a las características demográficas e iniciales (como la concentración de transcritos BCR-ABL en el momento del ingreso al estudio). La edad mediana era de 46 años en el grupo de nilotinib y de 52 años en el del imatinib; el 13,5% y el 13,6% de los pacientes tenían  $\geq 65$  años en los grupos de nilotinib y del imatinib, respectivamente. Los varones superaban en número a las mujeres (constituían el 68,3% en el grupo de nilotinib y el 63,1% en el grupo del imatinib). Más del 80% de los pacientes eran de raza blanca. En el momento del cierre de la base de datos, la mediana de la intensidad real de la dosis era de 775,7 mg/d en el grupo de nilotinib y de 400 y 600 mg/d en sendas cohortes del grupo del imatinib, respectivamente.

El criterio de valoración principal del estudio fue la tasa de mejor respuesta molecular completa (RMC) acumulativa y confirmada durante lo primer año del tratamiento con nilotinib o imatinib. La tasa de mejor RMC acumulativa confirmada durante los primeros 12 meses fue de 12,5% con nilotinib y de 5,8% con imatinib. El criterio de valoración principal no llegó a tener significación estadística en los primeros 12 meses ( $p=0,1083$ ), con una oportunidad relativa (OR, *odds ratio*) de 2,096 a favor de nilotinib.

El seguimiento del criterio de valoración principal a los 48 meses fue un criterio secundario. Los análisis realizados para evaluar el logro de distintos grados de respuesta molecular hasta el cambio de tratamiento en los pacientes que no presentaban la correspondiente respuesta al inicio indicaron que la sustitución de imatinib por nilotinib se asociaba a un aumento clínicamente significativo del número de pacientes que lograban una RMM, RM 4.5 y RMC a los 48 meses de la aleatorización (ver Tabla 8).

**Tabla 8 Tasa de mejor respuesta molecular acumulativa hasta el cambio de tratamiento según el estado inicial de respuesta molecular**

	<b>Nilotinib N=104 n (%)</b>	<b>Imatinib N=103 n (%)</b>
N° de pacientes con RMM al inicio	79 (76,0)	74 (71,8)
N° de pacientes sin RMM al inicio	24 (23,1)	28 (27,2)
RMM al cabo de 12 meses	18 (75,0)	10 (35,7)
RMM al cabo de 24 meses	20 (83,3)	14 (50,0)
RMM al cabo de 36 meses	21 (87,5)	15 (53,6)
RMM al cabo de 48 meses	21 (87,5)	15 (53,6)
RM 4.5 al cabo de 48 meses	8 (33,3)	1 (3,6)
RMC al cabo de 48 meses	7 (29,2)	1 (3,6)
N° de pacientes con RM 4.5 al inicio	5 (4,8)	6 (5,8)
N° de pacientes sin RM 4.5 al inicio	98 (94,2)	96 (93,2)
RM 4.5 al cabo de 12 meses	32 (32,7)	13 (13,5)
RM 4.5 al cabo de 24 meses	42 (42,9)	20 (20,8)
RM 4.5 al cabo de 36 meses	46 (46,9)	25 (26,0)
RM 4.5 al cabo de 48 meses	51 (52,0)	27 (28,1)
RMC al cabo de 48 meses	44 (44,9)	18 (18,8)
Número de pacientes con RMC al inicio	2 (1,9)	2 (1,9)
Número de pacientes sin RMC al inicio	101 (97,1)	100 (97,1)
RMC al cabo de 12 meses	21 (20,8)	10 (10,0)
RMC al cabo de 24 meses	33 (32,7)	18 (18,0)
RMC al cabo de 36 meses	41 (40,6)	20 (20,0)
RMC al cabo de 48 meses	45 (44,6)	20 (20,0)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
NILOTINIB CÁPSULAS 150 mg**

**LMC Ph+ en pacientes resistentes o intolerantes**

Se llevó a cabo un estudio de fase II multicéntrico y sin enmascaramiento para determinar la eficacia de nilotinib (400 mg dos veces al día) en pacientes con LMC resistentes o intolerantes al imatinib; se formaron grupos terapéuticos separados para los casos cuya leucemia estaba en fase crónica o en fase acelerada. Los datos de eficacia se basan en 321 pacientes en fase crónica y 137 en fase acelerada que participaron en este estudio. La duración mediana del tratamiento fue de 561 y 264 días, respectivamente (ver Tabla 9). Nilotinib se administró sin interrupción (dos veces al día, dos horas después de una comida y sin alimentos adicionales durante una hora como mínimo), salvo que se apreciaran signos de respuesta insuficiente o de progresión de la enfermedad. Se permitió aumentar la dosis hasta 600 mg dos veces al día.

**Tabla 9 Duración de la exposición a nilotinib**

	<b>Fase crónica N=321</b>	<b>Fase acelerada N=137</b>
Duración mediana del tratamiento, en días (percentiles 25 - 75)	561 (196 - 852)	264 (115 - 595)

Por “resistencia al imatinib” se entendía que el paciente no presentó respuesta hematológica completa (**RHC**) (al cabo de 3 meses), respuesta citogenética (al cabo de 6 meses) ni respuesta citogenética ~~importante mayor~~ **importante** (RCI) (al cabo de 12 meses) o que, tras una respuesta citogenética o ~~hematológica hemática~~ **hematológica** previa, la leucemia progresó. La “intolerancia al imatinib” comprendía a los pacientes que abandonaron el tratamiento con imatinib por problemas de toxicidad y no presentaban una respuesta citogenética importante a su ingreso en el estudio. En conjunto, el 73% de los pacientes presentaron resistencia al imatinib, y el 27% presentaron intolerancia a ese fármaco. La mayoría de los pacientes padecían leucemia ~~mieloide~~ **mielógena** crónica desde hacía tiempo y habían recibido importantes tratamientos previos con otros antineoplásicos como imatinib, hidroxiurea o interferón, y algunos incluso habían recibido sin éxito un trasplante de células progenitoras (ver Tabla 10). La mediana de la mayor dosis previa de imatinib había sido de 600 mg/d en los pacientes en fase crónica o acelerada; la mayor dosis previa de imatinib había sido  $\geq 600$  mg/d en el 74% de los pacientes y un 40% de ellos habían recibido dosis de imatinib  $\geq 800$  mg/d.

**Tabla 10 Características previas de la LMC**

	<b>Fase crónica (n=321)</b>	<b>Fase acelerada (n=137)*</b>
Mediana del tiempo transcurrido desde el diagnóstico, en meses (intervalo de valores)	58 (5 - 275)	71 (2 - 298)
Imatinib		
Resistentes	226 (70%)	109 (80%)
Intolerantes sin RCI	95 (30%)	27 (20%)
Duración mediana del tratamiento con imatinib, en días (percentiles 25 - 75)	976 (519 - 1488)	857 (424 - 1497)
Hidroxiurea previa	83%	91%
Interferón previo	58%	50%
Trasplante orgánico previo	7%	8%

*\* En el caso de un paciente fallaba información sobre su estado de resistencia o intolerancia al imatinib*

En los pacientes en fase crónica, la variable principal de la valoración de la eficacia fue la respuesta citogenética **importante** (RCI), definida como la eliminación [respuesta citogenética completa: RCC] o la reducción significativa, hasta  $<35\%$  [respuesta citogenética parcial], de las metafases Ph+ en las células hematopoyéticas Ph+. En la población de pacientes en fase crónica se evaluó la respuesta hematológica completa (RHC) como variable de valoración secundaria. En los pacientes en fase acelerada, la variable principal de valoración de la eficacia fue la respuesta hematológica (RH) global confirmada, definida como una respuesta hematológica completa, como la ausencia de signos de leucemia o como el retorno a la fase crónica.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
NILOTINIB CÁPSULAS 150 mg**

**Fase crónica:** En los 321 pacientes en fase crónica, la tasa de RCI fue del 59%. La mayoría de los que respondieron lograron la RCI rápidamente, en un máximo de 3 meses (mediana de 2,8 meses) desde el inicio del tratamiento con nilotinib, y ello de forma sostenida. La tasa de RCC fue del 44%. La mediana del tiempo transcurrido hasta alcanzar la RCC fue algo superior a 3 meses (3,3 meses). En los pacientes que alcanzaron la RCI, el 77% (IC del 95%: 71% - 84%) la mantenían al cabo de 24 meses. No se alcanzó la duración mediana de la RCI. Entre los pacientes que lograron la RCC, el 84% (IC de 95%: 77% - 91%) la mantenían al cabo de 24 meses. No se alcanzó la duración mediana de la RCC. Los pacientes con RHC al inicio alcanzaron la RCI más rápidamente (en 1,4 meses frente a 2,8 meses). De los pacientes en fase crónica sin RHC al inicio, el 76% alcanzó la RHC y la mediana del tiempo transcurrido hasta lograrla fue 1 mes, sin que se alcanzase la duración mediana de dicha RHC.

En los pacientes con LMC en fase crónica, la tasa estimada de supervivencia general al cabo de 24 meses fue del 87%.

**Fase acelerada:** En los 137 pacientes en fase acelerada, la tasa global de RH confirmada fue del 55%. La mayoría de los que respondieron al tratamiento lograron una RH temprana con nilotinib (mediana de 1,0 meses), y ello de forma duradera (la duración mediana de la RH confirmada fue de 21,5 meses). Entre los pacientes que alcanzaron la RH, el 49% (IC del 95%: 35% - 62%) la mantenían al cabo de 24 meses. La tasa de RCI fue del 32% y la mediana del tiempo transcurrido hasta la respuesta fue de 2,8 meses. Entre los pacientes que alcanzaron la RCI, el 66% (IC del 95%: 50%- 82%) la mantenían al cabo de 24 meses. No se alcanzó la duración mediana de la RCI. En la tabla 11 se presentan las tasas de respuesta en ambos grupos terapéuticos.

La tasa estimada de supervivencia general al cabo de 24 meses fue del 70% en los pacientes con LMC en fase acelerada.

**Tabla 11 Respuesta en la LMC**

<b>(Mejor tasa de respuesta)</b>	<b>Fase crónica</b>			<b>Fase acelerada</b>		
	<b>Intolerantes (n=95)</b>	<b>Resistentes (n=226)</b>	<b>Total (n=321)</b>	<b>Intolerantes (n=27)</b>	<b>Resistentes (n=109)</b>	<b>Total* (n=137)</b>
<b>Respuesta hematológica (%)</b>						
Global (IC del 95%)	-	-	-	56 (35 - 75)	55 (45 - 65)	55 (47 - 64)
Completa	90 (79 - 97)	72 (64 - 79)	76 <sup>1</sup> (70 - 82)	37	30	31
SSL	-	-	-	15	11	12
Retorno a la fase crónica	-	-	-	4	14	12
<b>Respuesta citogenética (%)</b>						
Importante (IC del 95%)	66 (56 - 76)	56 (49 - 63)	59 (54 - 65)	41 (22 - 61)	30 (22 - 40)	32 (24 - 41)
Completa	51	41	44	30	19	21
Parcial	16	15	15	11	11	11

SSL= sin signos de leucemia/respuesta medular

<sup>1</sup> 114 pacientes en fase crónica presentaban una RHC al comienzo, por lo que no eran evaluables en cuanto a una respuesta **hematológica** completa

\* En el caso de un paciente faltaba información sobre su estado de resistencia o tolerancia al imatinib

En el estudio de fase II también se incluyeron grupos terapéuticos separados a fin de estudiar nilotinib en pacientes en fase crónica o acelerada que hubiesen recibido previamente múltiples tratamientos con algún inhibidor de tirosina-**cinasas**, además del imatinib. De esos 36 pacientes, 30 (el 83%) presentaban resistencia al tratamiento. En 22 pacientes en fase crónica en los que se evaluó la eficacia, nilotinib indujo una tasa de RCI del 32% y una tasa de RHC del 50%. En 11 pacientes en fase acelerada en los que se evaluó la eficacia, el tratamiento indujo una tasa de RH global del 36%.

Tras el fracaso del imatinib se observaron 24 mutaciones diferentes de BCR-ABL en el 42% de los pacientes con LMC en fase crónica y en el 54% de los pacientes con LMC en fase acelerada en los que se investigó la presencia de mutaciones. Nilotinib fue eficaz en pacientes que presentaban diversos tipos de mutaciones de BCR-ABL asociadas a resistencia al imatinib, excepto la T315I.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
NILOTINIB CÁPSULAS 150 mg****Retirada del tratamiento en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada que han logrado una respuesta molecular pronunciada y sostenida**

En un estudio sin enmascaramiento, multicéntrico y de un solo grupo, 215 pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica que recibieron un tratamiento de primera línea con nilotinib durante  $\geq 2$  años y logrado una RM 4.5 (según los resultados del ensayo MRDx™ de MolecularMD para la detección de BCR-ABL) fueron seleccionados para seguir recibiendo nilotinib durante 52 semanas adicionales (fase de consolidación con nilotinib). De esos 215 pacientes, 190 (88,4%) ingresaron en la fase de **RET** tras lograr una respuesta molecular **pronunciada** y sostenida durante la fase de consolidación, definida por los criterios siguientes:

- Las últimas 4 determinaciones trimestrales (efectuadas cada 12 semanas) indicaban por lo menos una RM 4 (BCR-ABL/ABL  $\leq 0,01\%$  según la EI) y ellos se mantenía durante 1 año.
- La última determinación indicaba una RM 4.5 (BCR-ABL/ABL  $\leq 0,0032\%$  según la EI).
- No más de dos determinaciones eran un valor entre RM 4 y RM 4.5 (0,0032% según la EI < BCR-ABL/ABL  $\leq 0,01\%$  según la EI).

La mediana de edad del grupo de pacientes que ingresaron en la fase de **RET** era de 55 años. El porcentaje de pacientes de sexo femenino era de 49,5% y el 21,1% de los pacientes tenían  $\geq 65$  años. La mediana de la intensidad real de la dosis durante la fase de consolidación con nilotinib de 52 semanas fue de 600,0 mg/d.

Las cifras de BCR-ABL se monitorizaron cada 4 semanas durante las primeras 48 semanas de la fase de **RET**. Si se perdía la RM 4.0 la monitorización se hacía cada 2 semanas. La monitorización quincenal dejaba de hacerse en las siguientes circunstancias:

- Cuando la pérdida de la **RMI** exigía que el paciente reanudase el tratamiento con nilotinib.
- Cuando las cifras de BCR-ABL volvían a estar entre RM 4.0 y RM 4.5.
- Cuando las cifras de BCR-ABL eran siempre inferiores a la **RMI** durante 4 determinaciones consecutivas (8 semanas desde la pérdida inicial de la RM 4.0).

Cualquier paciente con pérdida de la **RMI** durante la fase de **RET** debía reanudar el tratamiento con nilotinib en dosis de 300 mg dos veces al día, o a una dosis menor de 400 mg una vez al día en caso de intolerancia, en las 5 semanas siguientes a la fecha de recolección de la muestra de sangre que demostrara la pérdida de la **RMI**. En los pacientes que debieron reanudar el tratamiento con nilotinib se monitorizaron las cifras de BCR-ABL cada 4 semanas durante las primeras 24 semanas y luego cada 12 semanas si volvían a presentar una **RMI**.

El criterio de valoración principal fue el porcentaje de pacientes que presentaban una **RMI** a las 48 semanas de haber ingresado en la fase de **RET** (si un paciente necesitaba reanudar el tratamiento se consideraba que no respondía al mismo). De los 190 pacientes que ingresaron en la fase de **RET**, 98 (51,6% [IC del 95%: 44,2; 58,9]) presentaron una **RMI** en dicha fase al cabo de 48 semanas.

88 pacientes (46,3%) abandonaron la fase de **RET** debido a la pérdida de la **RMI** y 1 (0,5%), 1 (0,5%) y 3 pacientes (1,6%) lo hicieron por otros motivos (muerte de causa desconocida, decisión del médico y decisión del propio paciente, respectivamente). De los 88 pacientes que se retiraron de la fase de **RET** debido a la pérdida de la **RMI**, 86 reanudaron el tratamiento con nilotinib y 2 abandonaron definitivamente el estudio.

De los 86 pacientes que reanudaron el tratamiento **debido a la pérdida de la RMI en la fase de RET**, 85 (98,8%) recuperaron la **RMI** (un paciente abandonó definitivamente el estudio por decisión propia) y 76 (88,4%) habían recuperado la RM 4.5 en el momento del cierre de la base de datos.

La estimación de Kaplan-Meier (KM) del tiempo mediano que debía transcurrir para recuperar la **RMI** o la RM 4.5 con nilotinib era de 7,9 semanas (IC del 95%: 5,1; 8,0) y 13,1 semanas (IC del 95%: 12,3; 15,7), respectivamente. La tasa de **RMI** estimada por el método de KM a las 24 semanas de la reanudación era de 98,8% (IC del 95%: 94,2; 99,9). La tasa de RM 4.5 estimada por el método de KM a las 24 semanas de la reanudación era de 90,9% (IC del 95%: 83,2; 96,0).

De los 190 pacientes en fase de **RET**, 99 (52,1%) no presentaron ningún evento durante el periodo de supervivencia sin tratamiento (SST) hasta la fecha de cierre de 48 meses y fueron objeto de censura estadística en el momento de su última evaluación previa a la fecha de cierre.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## NILOTINIB CÁPSULAS 150 mg

**Retirada del tratamiento en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que han logrado una respuesta molecular pronunciada y sostenida con nilotinib después de un tratamiento con imatinib**

En un estudio sin enmascaramiento, multicéntrico y de un solo grupo, 163 pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica que tomaron inhibidores de tirosina-**cinasas** (ITC) durante  $\geq 3$  años (imatinib como ITC inicial durante más de 4 semanas sin que presentaran una RM 4.5 hasta el momento de cambiar por nilotinib y luego nilotinib durante al menos 2 años) y que lograron una RM 4.5 durante el tratamiento con nilotinib (según los resultados del ensayo MRDx de MolecularMD para la detección de BCR-ABL) fueron seleccionados para seguir recibiendo nilotinib durante 52 semanas adicionales (fase de consolidación con nilotinib). De los 163 pacientes, 126 (77,3%) ingresaron en la fase de **RET** después de lograr una respuesta molecular **pronunciada** y sostenida durante la fase de consolidación, definida por el criterio siguiente:

- Las últimas 4 determinaciones trimestrales (efectuadas cada 12 semanas) no indicaban ninguna pérdida confirmada de la RM 4.5 (BCR-ABL/ABL  $\leq 0,0032\%$  según la EI) durante 1 año.

La edad mediana de los pacientes que ingresaron en la fase de **RET** era de 56 años. El porcentaje de pacientes de sexo femenino era de 55,6%, y 27,8% de los pacientes tenían  $\geq 65$  años de edad. La mediana de la intensidad real de la dosis durante la fase de consolidación con nilotinib de 52 semanas fue de 771,8 mg/d, y el 52,4% y 29,4% de los pacientes recibieron una dosis diaria de 800 o 600 mg de nilotinib justo antes de ingresar en la fase de **RET**, respectivamente.

Se consideró que los pacientes que ingresaban en la fase de **RET** pero presentaban dos determinaciones consecutivas de BCR-ABL/ABL  $> 0,01\%$  según la EI tenían una pérdida confirmada de la RM 4.0 por lo que debían reanudar el tratamiento con nilotinib. Los pacientes que perdían la RMM en la fase de **RET** reanudaban de inmediato el tratamiento con nilotinib sin necesidad de confirmación. En todos los pacientes que reanudaron el tratamiento con nilotinib se monitorizaron las concentraciones de transcritos BCR-ABL cada 4 semanas durante las primeras 24 semanas y luego cada 12 semanas.

El criterio de valoración principal fue la proporción de pacientes sin pérdida confirmada de la RM 4.0, ni pérdida de la RMM, en las 48 semanas siguientes a la retirada de la terapia con nilotinib. De los 126 pacientes que ingresaron en la fase de **RET**, 73 (57,9% [IC del 95%: 48,8; 66,7]) no presentaron una pérdida de la **RMM**, ni una pérdida confirmada de la RM 4.0, ni debieron reanudar la terapia con nilotinib en las 48 semanas siguientes al inicio de la fase de **RET**.

De los 53 pacientes que abandonaron la fase de **RET** debido a una pérdida confirmada de la RM 4.0 o a la pérdida de la RMM, 51 reanudaron la terapia con nilotinib y 2 abandonaron definitivamente el estudio. De los 51 pacientes que reanudaron la terapia con nilotinib debido a una pérdida confirmada de la RM 4.0 o a la pérdida de la RMM **en la fase de RET**, 48 (94,1%) recuperaron la RM 4.0 y 3 (5,9%) no la recuperaron. Cuarenta y siete pacientes (92,2%) recobraron la RM 4.5 y 4 (7,8%) no la habían recobrado hasta el momento de cierre de la base de datos.

La estimación de Kaplan-Meier (KM) de la mediana de tiempo que debía transcurrir para recuperar la RMM o la RM 4.5 con nilotinib era de 12,0 semanas (IC del 95%: 8,3; 12,7) y 13,1 semanas (IC del 95%: 12,4; 16,1), respectivamente. La tasa de RM 4.0 estimada por el método de KM al cabo de 48 semanas de la reanudación fue del 100,0%. (IC del 95%: no estimado). La tasa de RM 4.5 calculada por el método de KM a las 48 semanas de la reanudación fue del 94,8% (IC del 95%: 85,1; 99,0).

De los 126 pacientes en fase de **RET**, 74 (58,7%) no presentaron ningún evento durante el período de supervivencia sin tratamiento (SST) hasta la fecha de cierre de 48 meses y fueron objeto de censura estadística en el momento de su última evaluación previa a la fecha de cierre. En los 52 pacientes restantes se observó un evento durante el período de supervivencia sin tratamiento (SST) (18 pacientes presentaron una pérdida confirmada de la RM 4.0, y 34 una pérdida de la RMI).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
NILOTINIB CÁPSULAS 150 mg****DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA**

El nilotinib ha sido objeto de estudios de seguridad farmacológica, de toxicidad tras dosis repetidas, de genotoxicidad, de toxicidad para la función reproductora, de fototoxicidad y de carcinogenia (en ratas y ratones).

**Seguridad farmacológica y toxicidad tras dosis repetidas**

El nilotinib no afectó al **sistema nervioso central** (SNC) ni a la función respiratoria. Los estudios de cardiotoxicidad *in vitro* evidenciaron signos preclínicos de prolongación del intervalo QT. No se observaron efectos en los trazados electrocardiográficos obtenidos en perros y monos tratados durante un período de hasta 39 semanas, ni en un estudio especial de telemetría realizado en perros.

Los estudios de toxicidad con dosis repetidas de hasta 4 semanas de duración en perros y de hasta 9 meses en macacos revelaron que el hígado es el órgano más afectado por el nilotinib. Entre las anomalías observadas cabe citar una mayor actividad de la alanina-transaminasa y la fosfatasa alcalina, y signos histopatológicos (principalmente hiperplasia o hipertrofia de las células sinusoidales o las células de Kupffer, hiperplasia de los conductos biliares y fibrosis periportal). En general, las anomalías bioquímicas remitieron por completo al cabo de un período de recuperación de 4 semanas, pero las histológicas sólo revirtieron parcialmente. Las exposiciones a las dosis mínimas que se asociaron con afectación hepática fueron menores que las que se observan en los seres humanos con 800 mg/d. En ratones o ratas tratados durante un máximo de 26 semanas solo se observaron anomalías hepáticas sin importancia. En la rata, el perro y el mono se observaron aumentos mayoritariamente reversibles de las concentraciones de colesterol.

**Carcinogenia y mutagenia**

Estudios de genotoxicidad realizados en sistemas bacterianos *in vitro* y en sistemas de células de mamíferos *in vitro* e *in vivo*, con y sin activación metabólica, no pusieron de manifiesto ningún indicio de potencial mutágeno del nilotinib.

En el estudio de carcinogenia de 2 años de duración realizado en ratas no hubo indicios de carcinogenia tras la administración de nilotinib en dosis de 5, 15 y 40 mg/Kg/d. En lo que respecta al AUC, las exposiciones alcanzadas con la dosis máxima eran unas dos a tres veces mayores que la exposición humana diaria alcanzada en el estado **de equilibrio (medida según el AUC)** con la dosis de 800 mg/d de nilotinib. El órgano más afectado por lesiones no neoplásicas fue el útero (dilatación, ectasia vascular, hiperplasia de células endoteliales, inflamación o hiperplasia epitelial).

En el estudio de carcinogenia en ratones Tg.rasH2, de 26 semanas de duración, en el cual se administró nilotinib en dosis de 30, 100 y 300 mg/Kg/d, se detectaron papilomas/carcinomas cutáneos con la dosis de 300 mg/Kg, que representa una exposición (medida según el AUC) entre 30 y 40 veces mayor que la alcanzada en seres humanos con la dosis máxima autorizada de 800 mg/d (administrada en tomas de 400 mg dos veces al día). En el caso de las lesiones cutáneas neoplásicas, la dosis (máxima) sin efecto adverso observado (NOAEL) era de 100 mg/Kg/d, que representa una exposición entre 10 y 20 veces mayor, aproximadamente, que la registrada en seres humanos con la dosis máxima autorizada de 800 mg/d (administrada en tomas de 400 mg dos veces al día). Los órganos más afectados por lesiones no neoplásicas fueron la piel (hiperplasia epidérmica), los dientes en crecimiento (degeneración o atrofia del órgano del esmalte de los incisivos superiores e inflamación de las encías o del epitelio odontógeno de los incisivos) y el timo (mayor incidencia o severidad de la disminución del número de linfocitos).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
NILOTINIB CÁPSULAS 150 mg****Estudios en crías de animales**

En un estudio sobre desarrollo juvenil, se administró nilotinib por sonda esofágica a ratas jóvenes desde el final de la primera semana de vida hasta la edad adulta joven (70 días después del parto) en dosis de 2, 6 y 20 mg/Kg/d. Solo se observaron efectos con la dosis de 20 mg/Kg/d y consistieron en descensos de los parámetros de peso corporal y del consumo de alimento que revirtieron al interrumpir la administración. Se consideró que en las ratas jóvenes la NOAEL era de 6 mg/Kg/d. En términos generales puede decirse que el perfil toxicológico en las ratas jóvenes era similar al de las ratas adultas.

**Fototoxicidad**

El nilotinib absorbe luz de las regiones UVB y UVA del espectro, se distribuye en la piel y tiene poder fototóxico *in vitro*. Sin embargo, no se ha observado fototoxicidad *in vivo*. Por consiguiente, se considera que el riesgo de que el nilotinib cause fotosensibilización en los pacientes es muy **bajo**.

**INCOMPATIBILIDADES**

No corresponde.

**PERIODO DE VALIDEZ**

3 años (36 meses).

**PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

**NATURALEZA DEL ENVASE**

Nilotinib 150 mg cápsulas

Blíster de Alu-Alu y o Frascos **PEAD**

Nilotinib 200 mg cápsulas

Blíster de Alu-Alu y o Frascos **PEAD**

**PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

**TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO**

Seven Pharma Chile S.p.A.

**NÚMEROS DE REGISTRO SANITARIO**

Nilotinib Cápsulas 150 mg: Registro ISP N° F-XXXXXX

Nilotinib Cápsulas 200 mg: Registro ISP N° F-XXXXXX