

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

| | |
|--|--|
| Nombre del producto: | NILOTINIB |
| Forma farmacéutica: | Cápsula |
| Fortaleza: | 200,0 mg |
| Presentación: | Estuche por 4 blísteres de AL/AL con 7 cápsulas cada uno. |
| Titular del Registro Sanitario, ciudad, país: | MANA PHARMA S.L., Madrid, España. |
| Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es): | KWALITY PHARMACEUTICAL LIMITED, Himachal Pradesh, India. Producto terminado. |
| Número de Registro Sanitario: | 003-26D2 |
| Fecha de Inscripción: | 20 de enero de 2026 |
| Composición: | |
| Cada cápsula contiene: | |
| Nilotinib | 200,0 mg |
| Plazo de validez: | 24 meses |
| Condiciones de almacenamiento: | Almacenar por debajo de 25 °C. |

Indicaciones terapéuticas:

Nilotinib está indicado para el tratamiento de:

Pacientes adultos y pediátricos con leucemia mielógena crónica (LMC) positiva para el cromosoma Filadelfia recién diagnosticada en fase crónica.

Pacientes adultos con LMC en fase crónica y fase acelerada con cromosoma Filadelfia positivo y resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido el imatinib. No se dispone de datos sobre la eficacia en pacientes con LMC en crisis blástica.

Pacientes pediátricos con LMC en fase crónica positiva para el cromosoma Filadelfia con resistencia o intolerancia a tratamientos previos, incluido el imatinib.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones:

Ver Advertencias especiales y precauciones de uso.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Mielosupresión

El tratamiento con nilotinib se asocia con trombocitopenia, neutropenia y anemia (criterios comunes de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer, grados 3 y 4). Su aparición es más frecuente en pacientes con LMC resistente al imatinib o intolerante al mismo, en particular en pacientes con LMC en fase acelerada.

Se deben realizar hemogramas completos cada dos semanas durante los dos primeros meses y, a partir de entonces, una vez al mes, o según lo indique el cuadro clínico. La mielosupresión fue generalmente reversible y se trató normalmente suspendiendo temporalmente el nilotinib o reduciendo la dosis.

Prolongación del intervalo QT

Se ha demostrado que nilotinib prolonga la repolarización ventricular cardíaca, medida por el intervalo QT en el ECG de superficie, de forma dependiente de la concentración en pacientes adultos y pediátricos.

En el estudio de fase III en pacientes con LMC recién diagnosticada en fase crónica que recibieron 300 mg de nilotinib dos veces al día, el cambio con respecto al valor basal en el intervalo QTcF medio promediado en tiempo en estado estacionario fue de 6 ms. Ningún paciente presentó un QTcF > 480 ms. No se observaron episodios de torsade de pointes.

En el estudio de fase II en pacientes con LMC resistentes e intolerantes al imatinib en fase crónica y acelerada que recibieron 400 mg de nilotinib dos veces al día, el cambio con respecto al valor basal en el intervalo QTcF medio promediado en tiempo en estado estacionario fue de 5 y 8 ms, respectivamente. Se observó un QTcF > 500 msec en < 1 % de estos pacientes. No se observaron episodios de torsade de pointes en los estudios clínicos.

En un estudio con voluntarios sanos con exposiciones comparables a las observadas en pacientes, el cambio medio en el intervalo QTcF con respecto al valor basal, calculado como promedio temporal y tras restar el placebo, fue de 7 ms (IC ± 4 ms). Ningún sujeto presentó un QTcF > 450 ms. Además, no se observaron arritmias clínicamente relevantes durante la realización del ensayo. En particular, no se observaron episodios de torsade de pointes (transitorios o sostenidos).

Puede producirse una prolongación significativa del intervalo QT cuando nilotinib se toma de forma inadecuada con inhibidores potentes del CYP3A4 y/o medicamentos con un potencial conocido de prolongar el intervalo QT, y/o alimentos. La presencia de hipopotasemia e hipomagnesemia puede aumentar aún más este efecto. La prolongación del intervalo QT puede exponer a los pacientes al riesgo de muerte.

El nilotinib debe utilizarse con precaución en pacientes que padecen o corren un riesgo significativo de desarrollar prolongación del intervalo QTc, como los siguientes:

Con prolongación congénita del intervalo QT

Con enfermedades cardíacas incontroladas o significativas, incluyendo Infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, anginal Inestable o bradicardia clínicamente significativa.

Tomar medicamentos antiarrítmicos u otras sustancias que provoquen una prolongación del intervalo QT.

Se recomienda realizar un seguimiento estrecho del intervalo QTc y realizar un ECG basal antes de iniciar el tratamiento con nilotinib y según las indicaciones clínicas. La hipopotasemia o la hipomagnesemia deben corregirse antes de la administración de nilotinib y deben controlarse periódicamente durante el tratamiento.

Retención de líquidos y edema

En un estudio de fase III con pacientes recién diagnosticados con LMC, se observaron casos poco frecuentes (entre el 0,1 % y el 1 %) de formas graves de retención de líquidos relacionadas con el fármaco, como derrame pleural, edema pulmonar y derrame pericárdico. Se observaron casos similares en informes posteriores a la comercialización. Se debe investigar cuidadosamente cualquier aumento de peso rápido e inesperado. Si aparecen signos de retención grave de líquidos durante el tratamiento con nilotinib, se debe evaluar la etiología y tratar a los pacientes en consecuencia.

Eventos cardiovasculares

Se notificaron acontecimientos cardiovasculares en un estudio aleatorizado de fase III en pacientes con LMC recién diagnosticada y se observaron en informes posteriores a la comercialización. En este estudio clínico, con una mediana de tiempo en tratamiento de 60,5 meses, los acontecimientos cardiovasculares de grado 3-4 incluyeron enfermedad oclusiva

arterial periférica (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 debe aconsejar a los pacientes que acudan inmediatamente al médico si experimentan signos o síntomas agudos de eventos cardiovasculares. Se debe evaluar el estado cardiovascular de los pacientes y controlar y tratar activamente los factores de riesgo cardiovascular durante el tratamiento con nilotinib, de acuerdo con las directrices estándar. Se debe prescribir el tratamiento adecuado para controlar los factores de riesgo cardiovascular.

Reactivación de la hepatitis B

Se han dado casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes portadores crónicos de este virus después de recibir inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. Algunos casos han acabado en insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante, lo que ha llevado a un trasplante de hígado o a la muerte.

Se debe realizar una prueba de infección por el VHB a los pacientes antes de iniciar el tratamiento con nilotinib. Se debe consultar a expertos en enfermedades hepáticas y en el tratamiento de la hepatitis B antes de iniciar el tratamiento en pacientes con serología positiva para la hepatitis B (incluidos aquellos con enfermedad activa) y en pacientes que den positivo en la prueba de infección por el VHB durante el tratamiento. Los portadores del VHB que requieran tratamiento con nilotinib deben ser vigilados estrechamente para detectar signos y síntomas de infección activa por el VHB durante todo el tratamiento y durante varios meses después de su finalización.

Seguimiento especial de pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica que han alcanzado una respuesta molecular profunda sostenida

Requisitos para la interrupción del tratamiento.

Los pacientes elegibles en los que se haya confirmado la expresión de los transcritos típicos de BCR-ABL, e13a2/b2a2 o e14a2/b3a2, pueden ser considerados para la interrupción del tratamiento. Los pacientes deben presentar transcritos típicos de BCR-ABL para permitir la cuantificación de BCR-ABL, la evaluación de la profundidad de la respuesta molecular y la determinación de una posible pérdida de la remisión molecular tras la interrupción del tratamiento con nilotinib.

Seguimiento de pacientes que han interrumpido el tratamiento.

Se debe realizar un control frecuente de los niveles de transcripción de BCR-ABL en pacientes aptos para la interrupción del tratamiento mediante una prueba diagnóstica cuantitativa validada para medir los niveles de respuesta molecular con una sensibilidad de al menos MR4,5 (BCR-ABL/ABL \leq 0,0032 % IS). Los niveles de transcripción de BCR-ABL deben evaluarse antes y durante la interrupción del tratamiento.

La pérdida de la respuesta molecular mayor (MMR = BCR-ABL/ABL \leq 0,1 % IS) en pacientes con LMC que recibieron nilotinib como terapia de primera o segunda línea, o la pérdida confirmada de MR4 (dos mediciones consecutivas separadas por al menos 4 semanas que muestran la pérdida de MR4 (MR4 = BCR-ABL/ABL \leq 0,01 %IS)). La recaída molecular puede producirse durante la fase sin tratamiento, y aún no se dispone de datos sobre los resultados a largo plazo. Por lo tanto, es fundamental realizar un seguimiento frecuente de los niveles de transcripción de BCR-ABL y un hemograma completo con fórmula leucocitaria para detectar una posible pérdida de la remisión. En los pacientes que no logran alcanzar la MMR tras tres meses desde el reinicio del tratamiento, se debe realizar una prueba de mutación del dominio quinasa de BCR-ABL.

Pruebas de laboratorio y seguimiento

Lípidos en sangre

En un estudio de fase III en pacientes con LMC recién diagnosticada, el 1,1 % de los pacientes tratados con 400 mg de nilotinib dos veces al día mostraron un aumento de grado 3-4 en el colesterol total; sin embargo, no se observaron aumentos de grado 3-4 en el grupo que recibió una dosis de 300 mg dos veces al día. Se recomienda determinar los perfiles lipídicos antes de iniciar el tratamiento con nilotinib, evaluarlos a los 3 y 6 meses después de iniciar el tratamiento y, como mínimo, una vez al año durante el tratamiento crónico. Si se

requiere un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (un agente hipolipemiante), consulte antes de iniciar el tratamiento, ya que algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa también se metabolizan por la vía del CYP3A4.

Glucosa en sangre

En un estudio de fase III en pacientes con LMC recién diagnosticada, el 6,9 % y el 7,2 % de los pacientes tratados con 400 mg de nilotinib y 300 mg de nilotinib dos veces al día, respectivamente, mostraron un aumento de grado 3-4 en la glucosa en sangre. Se recomienda evaluar los niveles de glucosa antes de iniciar el tratamiento con nilotinib y controlarlos durante el tratamiento, según las indicaciones clínicas. Si los resultados de las pruebas justifican el tratamiento, los médicos deben seguir las normas de práctica y las directrices de tratamiento locales.

Interacciones con otros medicamentos

Debe evitarse la administración de nilotinib con agentes que sean inhibidores potentes del CYP3A4 (incluidos, entre otros, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina y ritonavir). Si fuera necesario el tratamiento con cualquiera de estos agentes, se recomienda interrumpir el tratamiento con nilotinib si es posible. Si no es posible interrumpir el tratamiento de forma transitoria, se recomienda vigilar de cerca al paciente para detectar una posible prolongación del intervalo QT.

El uso concomitante de nilotinib con medicamentos que son potentes inductores del CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital y hierba de San Juan) probablemente reduzca la exposición al nilotinib en un grado clínicamente relevante. Por lo tanto, en pacientes que reciben nilotinib, se debe seleccionar la administración conjunta de agentes terapéuticos alternativos con menor potencial de inducción del CYP3A4.

Efecto de los alimentos

La biodisponibilidad del nilotinib aumenta con la ingesta de alimentos. El nilotinib no debe tomarse junto con alimentos y debe tomarse 2 horas después de las comidas. No se debe consumir ningún alimento durante al menos una hora después de tomar la dosis. Se debe evitar el zumo de pomelo y otros alimentos que se sabe que inhiben el CYP3A4. En el caso de los pacientes que no pueden tragar cápsulas duras, el contenido de cada cápsula dura se puede dispersar en una cucharadita de compota de manzana y se debe tomar inmediatamente. No se debe utilizar más de una cucharadita de compota de manzana ni ningún otro alimento que no sea compota de manzana.

Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática tiene un efecto moderado sobre la farmacocinética del nilotinib. La administración de una dosis única de 200 mg de nilotinib provocó aumentos del AUC del 35 %, 35 % y 19 % en sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con un grupo de control de sujetos con función hepática normal. La C_{max} en estado estacionario prevista del nilotinib mostró un aumento del 29 %, 18 % y 22 %, respectivamente. Los estudios clínicos han excluido a pacientes con alanina transaminasa (ALT) y/o aspartato transaminasa (AST) > 2,5 (o > 5, si está relacionado con la enfermedad) veces el límite superior del intervalo normal y/o bilirrubina total > 1,5 veces el límite superior del intervalo normal. El metabolismo del nilotinib es principalmente hepático. Por lo tanto, los pacientes con insuficiencia hepática pueden tener una mayor exposición al nilotinib y deben ser tratados con precaución.

Lipasa sérica

Se ha observado un aumento de la lipasa sérica. Se recomienda precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis. En caso de que el aumento de la lipasa vaya acompañado de síntomas abdominales, se debe interrumpir el tratamiento con nilotinib y considerar las medidas diagnósticas adecuadas para descartar pancreatitis.

Gastrectomía total

La biodisponibilidad de nilotinib podría reducirse en pacientes con gastrectomía total. Se debe considerar un seguimiento más frecuente de estos pacientes.

Síndrome de lisis tumoral

Debido a la posible aparición del síndrome de lisis tumoral (SLT), se recomienda corregir la

deshidratación clínicamente significativa y tratar los niveles elevados de ácido úrico antes de iniciar el tratamiento con nilotinib.

Lactosa

Las cápsulas duras de nilotinib contienen lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Población pediátrica

Se han observado anomalías en los análisis de laboratorio, con elevaciones transitorias de leves a moderadas de las aminotransferasas y la bilirrubina total, con mayor frecuencia en niños que en adultos, lo que indica un mayor riesgo de hepatotoxicidad en la población pediátrica. Se debe controlar la función hepática (niveles de bilirrubina y transaminasas hepáticas) mensualmente o según lo indique el cuadro clínico. Las elevaciones de bilirrubina y transaminasas hepáticas deben tratarse suspendiendo temporalmente el nilotinib, reduciendo la dosis y/o interrumpiendo el tratamiento con nilotinib. En un estudio en la población pediátrica con LMC, se ha documentado retraso del crecimiento en pacientes tratados con nilotinib. Se recomienda una estrecha vigilancia del crecimiento en pacientes pediátricos bajo tratamiento con nilotinib.

Efectos indeseables:

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad se basa en datos agrupados de 3422 pacientes tratados con nilotinib en 13 estudios clínicos en las indicaciones aprobadas: pacientes adultos y pediátricos con leucemia mielógena crónica (LMC) positiva para el cromosoma Filadelfia en fase crónica recién diagnosticada (5 estudios clínicos con 2414 pacientes), pacientes adultos con LMC en fase crónica y fase acelerada con cromosoma Filadelfia positivo con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido imatinib (6 estudios clínicos con 939 pacientes) y pacientes pediátricos con LMC en fase crónica con cromosoma Filadelfia positivo con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido imatinib (2 estudios clínicos con 69 pacientes). Estos datos agrupados representan 9 039,34 años-paciente de exposición.

El perfil de seguridad del nilotinib es coherente en todas las indicaciones.

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 15\%$) según los datos de seguridad agrupados fueron: erupción cutánea (26,4 %), infección del tracto respiratorio superior (incluidas faringitis, nasofaringitis y rinitis) (24,8 %), dolor de cabeza (21,9 %), hiperbilirrubinemia (incluido aumento de la bilirrubina en sangre) (18,6 %), artralgia (15,8 %), fatiga (15,4 %), náuseas (16,8 %), prurito (16,7 %) y trombocitopenia (16,4 %).

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos y en los informes posteriores a la comercialización (Tabla 3) se enumeran por clase de órgano del sistema MedDRA y categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$); frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 3 Reacciones adversas a medicamentos

| Infecciones e infestaciones | |
|------------------------------------|---|
| Muy frecuentes: | Infección del tracto respiratorio superior (incluyendo faringitis, nasofaringitis, rinitis) |
| Frecuentes: | Foliculitis, bronquitis, candidiasis (incluida la candidiasis oral), neumonía, gastroenteritis, infección del tracto urinario |
| Poco frecuentes: | Infección por el virus del herpes, absceso anal, candidiasis (infección por cándida), forúnculo, sepsis, absceso subcutáneo, |
| Raros: | Reactivación de la hepatitis B |

| | |
|---|---|
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos) | |
| Poco frecuentes: | Papiloma cutáneo |
| Raras: | Papiloma oral, paraproteinemia |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | |
| Muy frecuentes: | Anemia, trombocitopenia |
| Frecuentes: | Leucopenia, leucocitosis, neutropenia, trombocitemia |
| Poco frecuentes: | Eosinofilia, neutropenia febril, linfopenia, pancitopenia |
| Trastornos del sistema inmunitario | |
| Poco frecuentes: | Hipersensibilidad |
| Trastornos endocrinos | |
| Muy frecuentes: | Retraso del crecimiento |
| Frecuentes: | Hipotiroidismo |
| Poco frecuentes: | Hipertiroidismo |
| Raros: | Hiperparatiroidismo secundario, tiroiditis |
| Trastornos del metabolismo y la nutrición | |
| Frecuentes: | Desequilibrio electrolítico (incluyendo hipomagnesemia, hiperpotasemia, hipopotasemia, hiponatremia, hipocalcemia, hipercalcemia, hiperfosfatemia), diabetes mellitus, hiperglucemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, disminución del apetito, gota, hiperuricemia, hipofosfatemia |
| Poco frecuentes: | Deshidratación, aumento del apetito, dislipidemia, hipoglucemia |
| Raros: | Trastorno del apetito, síndrome de lisis tumoral |
| Trastornos psiquiátricos | |
| Frecuentes: | Depresión, insomnio, ansiedad |
| Poco frecuentes: | Amnesia, estado confusional, desorientación |
| Raros: | Disforia |
| Trastornos del sistema nervioso | |
| Muy frecuentes: | Dolor de cabeza |
| Frecuentes: | Mareos, hipoestesia, parestesia, migraña |
| Poco frecuentes: | Accidente cerebrovascular, hemorragia intracraneal/cerebral, accidente cerebrovascular isquémico, accidente isquémico transitorio, infarto cerebral, pérdida de conciencia (incluido síncope), temblor, alteración de la atención, hiperestesia, disestesia, letargo, neuropatía periférica, síndrome de piernas inquietas, parálisis facial. |
| Raro: | Estenosis de la arteria basilar, edema cerebral, neuritis óptica |
| Trastornos oculares | |
| Frecuentes: | Conjuntivitis, ojo seco (incluida xeroftalmia), irritación ocular, hiperemia (escleral, conjuntival, ocular), visión borrosa |
| Poco frecuentes: | Deterioro de la visión, hemorragia conjuntival, disminución de la agudeza visual. Edema palpebral, blefaritis, fotsia, conjuntivitis alérgica, diplopía, hemorragia ocular, dolor ocular, prurito ocular, |
| Raros: | Coriorretinopatía, papiledema |
| Trastornos del oído y del laberinto | |
| Frecuentes: | Vértigo, dolor de oído, tinnitus |
| Poco frecuentes: | Deterioro de la audición (hipoacusia) |

| Trastornos cardíacos | |
|--|---|
| Frecuentes: | Angina de pecho, arritmia (incluido bloqueo auriculoventricular, aleteo cardíaco, extrasístoles ventriculares, taquicardia, fibrilación auricular, bradicardia), palpitaciones, prolongación del intervalo QT |
| Poco frecuentes: | Infarto de miocardio, soplo cardíaco, derrame pericárdico, insuficiencia cardíaca, disfunción diastólica, bloqueo de rama |
| Raros: | Cianosis, disminución de la fracción de eyección |
| Desconocida: | Disfunción ventricular |
| Trastornos vasculares | |
| Frecuentes: | Hipertensión, rubor, enfermedad oclusiva arterial periférica |
| Poco frecuentes: | Crisis hipertensiva, claudicación intermitente, estenosis arterial periférica, hematoma, arteriosclerosis, hipotensión, trombosis |
| Raras: | Shock hemorrágico |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | |
| Muy frecuentes: | Tos |
| Frecuentes: | Disnea, disnea de esfuerzo, epistaxis, dolor orofaríngeo |
| Poco frecuentes: | Edema pulmonar, derrame pleural, enfermedad pulmonar intersticial, pleurítico Dolor, pleuresía, irritación de garganta, disfonía, hipertensión pulmonar, sibilancias |
| Raros: | Dolor faringolaríngeo |
| Trastornos gastrointestinales | |
| Muy frecuentes: | Náuseas, dolor abdominal superior, estreñimiento, diarrea, vómitos |
| Frecuentes: | Pancreatitis, malestar abdominal, distensión abdominal, flatulencia, dolor abdominal, dispepsia, gastritis, reflujo gastroesofágico, hemorroides, estomatitis |
| Poco frecuentes: | Hemorragia gastrointestinal, melena, ulceración bucal, dolor esofágico, sequedad bucal, sensibilidad dental (hiperestesia dental), disgeusia. |
| Raras: | Perforación de úlcera gastrointestinal, hematemesis, úlcera esofágica. |
| Trastornos hepatobiliares | |
| Muy frecuentes: | Hiperbilirrubinemia (incluido aumento de la bilirrubina en sangre) |
| Frecuentes: | Función hepática anómala |
| Poco frecuentes: | Hepatotoxicidad, hepatitis tóxica, ictericia, colestasis, hepatomegalia |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | |
| Muy frecuentes: | Erupción cutánea, prurito, alopecia |
| Frecuentes: | Sudores nocturnos, eccema, urticaria, hiperhidrosis, contusiones, acné, dermatitis (incluidas la alérgica, la exfoliativa y la acneiforme), piel seca, eritema |

| | |
|---|---|
| Poco frecuentes: | Erupción exfoliativa, erupción farmacológica, dolor cutáneo, equimosis, hinchazón facial, ampollas, quistes dérmicos, eritema nodoso, hiperqueratosis, petequias, fotosensibilidad, psoriasis, decoloración cutánea, exfoliación cutánea, hiperpigmentación cutánea, hipertrofia cutánea, úlcera cutánea. |
| Raros: | Eritema multiforme, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, hiperplasia sebácea, atrofia cutánea |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | |
| Muy frecuentes | Mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor en las extremidades |
| Frecuentes: | Dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético, dolor cervical, debilidad muscular, espasmos musculares, dolor |
| Poco frecuentes: | Rigidez musculoesquelética, inflamación articular, artritis, dolor en |

| | |
|---------------------------------------|--|
| Trastornos renales y urinarios | |
| Frecuentes: | Polaquiuria, disuria |
| Poco frecuentes: | Urgencia miccional, nicturia, cromaturia, hematuria, insuficiencia renal, incontinencia urinaria |

| | |
|---|---|
| Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas | |
| Frecuentes: | Disfunción eréctil, menorragia |
| Poco frecuentes: | Dolor mamario, ginecomastia, inflamación de los pezones |
| Raros: | Induración mamaria |

| | |
|--|--|
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | |
| Muy frecuentes | Fatiga, pirexia |
| Frecuentes: | Dolor torácico (incluido el dolor torácico no cardíaco), dolor, malestar torácico, |
| Poco frecuentes: | Edema facial, edema gravitacional, sensación de cambios en la temperatura corporal |
| Raros: | Muerte súbita |

| | |
|------------------------|---|
| Investigaciones | |
| Muy frecuentes: | Aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la lipasa |
| Frecuentes: | Disminución de la hemoglobina, aumento de la amilasa en sangre, aumento del aspartato aminotransferasa, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la gamma-glutamilttransferasa, aumento de la creatinina fosfoquinasa en sangre, disminución del peso, aumento del peso, creatinina elevada, total. |
| Poco frecuentes: | Aumento del lactato deshidrogenasa en sangre, aumento de la urea en sangre, sangre. Aumento de la bilirrubina no conjugada, aumento de la hormona paratiroidea en sangre, aumento de los triglicéridos en sangre, disminución de las globulinas, aumento del colesterol lipoproteico |
| Raro: | Disminución de la glucosa en sangre, disminución de la insulina en sangre, |

Nota: No todas las reacciones adversas a medicamentos se observaron en estudios pediátricos.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Muerte súbita

Se han notificado casos poco frecuentes (0,1 a 1 %) de muertes súbitas en estudios clínicos con nilotinib y/o programas de uso compasivo en pacientes con LMC resistente o intolerante al imatinib en fase crónica o acelerada con antecedentes médicos de cardiopatía o factores de riesgo cardíaco significativos.

Reactivación de la hepatitis B

Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B en asociación con los inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. Algunos casos provocaron insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que requirió un trasplante de hígado o tuvo un desenlace mortal.

Población pediátrica

La seguridad de nilotinib en pacientes pediátricos (de 2 a <18 años de edad) con LMC positiva para el cromosoma Filadelfia en fase crónica (n = 58) se ha investigado en un estudio principal durante un periodo de 60 meses. En pacientes pediátricos, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas observadas han sido, en general, similares a las observadas en adultos, con la excepción de la hiperbilirrubinemia/aumento de la bilirrubina en sangre (grado 3/4: 10,3 %) y la elevación de las transaminasas (AST grado 3/4: 1,7 %, ALT grado 3/4: 12,1 %), que se notificaron con mayor frecuencia que en los pacientes adultos. Se deben controlar los niveles de bilirrubina y transaminasas hepáticas durante el tratamiento.

Retraso del crecimiento en la población pediátrica.

En un estudio realizado en la población pediátrica con LMC, con una exposición media de 51,9 meses en pacientes recién diagnosticados y de 59,9 meses en pacientes con LMC-CP Ph+ resistentes al imatinib/dasatinib o intolerantes al imatinib, se observó una desaceleración del crecimiento (cruce de al menos dos líneas percentiles principales desde el inicio) en ocho pacientes: cinco (8,6 %) cruzaron dos líneas percentiles principales desde el inicio y tres (5,2 %) cruzaron tres líneas percentiles principales desde el inicio. Se notificaron acontecimientos relacionados con el retraso del crecimiento en 3 pacientes (5,2 %). Se recomienda una estrecha vigilancia del crecimiento en pacientes pediátricos bajo tratamiento con nilotinib.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas tras la autorización del medicamento. Esto permite un seguimiento continuo de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Posología y modo de administración:

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con LMC.

Posología

El tratamiento debe continuarse mientras se observe beneficio clínico o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable.

Si se olvida una dosis, el paciente no debe tomar una dosis adicional, sino la siguiente dosis prescrita habitualmente.

Posología para pacientes adultos con LMC positiva al cromosoma Filadelfia

La dosis recomendada es:

300 mg dos veces al día en pacientes recién diagnosticados con LMC en fase crónica,

400 mg dos veces al día en pacientes con LMC en fase crónica o acelerada con resistencia o intolerancia al tratamiento previo.

Posología para pacientes pediátricos con LMC positiva para el cromosoma Filadelfia

La dosificación en pacientes pediátricos es individualizada y se basa en la superficie corporal (mg/m²). La dosis recomendada de nilotinib es de 230 mg/m² dos veces al día, redondeada a la dosis más cercana de 50 mg (hasta una dosis única máxima de 400 mg) (véase la tabla 1). Se pueden combinar diferentes concentraciones de cápsulas duras de nilotinib para alcanzar la dosis deseada.

No hay experiencia en el tratamiento de pacientes pediátricos menores de 2 años.

No hay datos en pacientes pediátricos recién diagnosticados menores de 10 años y los datos en pacientes pediátricos menores de 6 años resistentes o intolerantes al imatinib son limitados.

Tabla 1. Esquema posológico pediátrico de nilotinib 230 mg/m² dos veces al día

| Superficie corporal (BSA) | Dosis en mg (dos veces al día) |
|----------------------------|--------------------------------|
| Hasta 0,32 m ² | 50 mg |
| 0,33-0,54 m ² | 100 mg |
| 0,55-0,76 m ² | 150 mg |
| 0,77 – 0,97 m ² | 200 mg |
| 0,98 – 1,19 m ² | 250 mg |
| 1,20 – 1,41 m ² | 300 mg |
| 1,42 – 1,63 m ² | 350 mg |
| ≥1,64 m ² | 400 mg |

Pacientes adultos con LMC positiva para el cromosoma Filadelfia en fase crónica que han sido tratados con nilotinib como terapia de primera línea y que han logrado una respuesta molecular profunda sostenida (MR4.5) Se puede considerar la interrupción del tratamiento en pacientes adultos elegibles con LMC positiva para el cromosoma Filadelfia (Ph+) en fase crónica que hayan sido tratados con nilotinib a una dosis de 300 mg dos veces al día durante un mínimo de 3 años, si se mantiene una respuesta molecular profunda durante un mínimo de un año inmediatamente antes de la interrupción del tratamiento. La interrupción del tratamiento con nilotinib debe ser iniciada por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con LMC.

Los pacientes elegibles que interrumpan el tratamiento con nilotinib deben someterse a controles mensuales de los niveles de transcripción de BCR-ABL y hemograma completo con fórmula leucocitaria durante un año, luego cada 6 semanas durante el segundo año y cada 12 semanas a partir de entonces. La monitorización de los niveles de transcripción de BCR-ABL debe realizarse mediante una prueba diagnóstica cuantitativa validada para medir los niveles de respuesta molecular en la Escala Internacional (IS) con una sensibilidad de al menos MR4,5 (BCR-ABL/ABL ≤0,0032 % IS).

En el caso de los pacientes que pierden MR4 (MR4 = BCR-ABL/ABL ≤ 0,01 % IS) pero no MMR (MMR = BCR-ABL/ABL ≤ 0,1 % IS) durante la fase sin tratamiento, se deben controlar los niveles de transcripción de BCR-ABL cada dos semanas hasta que los niveles de BCR-ABL vuelvan a situarse entre MR4 y MR4,5. Los pacientes que mantengan los niveles de BCR-ABL entre MMR y MR4 durante un mínimo de 4 mediciones consecutivas pueden volver al programa de control original.

Los pacientes que pierden la RMM deben reiniciar el tratamiento en un plazo de 4 semanas desde que se detecta la pérdida de la remisión. El tratamiento con nilotinib debe reiniciarse con una dosis de 300 mg dos veces al día o con una dosis reducida de 400 mg una vez al día si el paciente había recibido una reducción de la dosis antes de interrumpir el tratamiento. Los pacientes que reinicien el tratamiento con nilotinib deben someterse a controles mensuales de los niveles de transcripción de BCR-ABL hasta que se restablezca la MMR y, a partir de entonces, cada 12 semanas.

Pacientes adultos con LMC positiva para el cromosoma Filadelfia en fase crónica que hayan alcanzado una respuesta molecular profunda sostenida (MR 4.5) con nilotinib tras un tratamiento previo con imatinib. Se puede considerar la interrupción del tratamiento en pacientes adultos elegibles con LMC positiva para el cromosoma Filadelfia (Ph+) en fase crónica que hayan sido tratados con nilotinib durante un mínimo de 3 años si se mantiene una respuesta molecular profunda durante un mínimo de un año inmediatamente antes de la interrupción del tratamiento. La interrupción del tratamiento con nilotinib debe ser iniciada por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con LMC.

Los pacientes elegibles que interrumpan el tratamiento con nilotinib deben someterse a controles mensuales de los niveles de transcripción de BCR-ABL y hemograma completo con fórmula leucocitaria durante un año, luego cada 6 semanas durante el segundo año y cada 12 semanas a partir de entonces. La monitorización de los niveles de transcripción de BCR-ABL debe realizarse mediante una prueba diagnóstica cuantitativa validada para medir los niveles de respuesta molecular en la Escala Internacional (IS) con una sensibilidad de al menos MR4,5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032$ % IS)

Los pacientes con pérdida confirmada de MR4 (MR4 = BCR-ABL/ABL $\leq 0,01$ % IS) durante la fase sin tratamiento (dos mediciones consecutivas separadas por al menos 4 semanas que muestran pérdida de MR4) o pérdida de respuesta molecular mayor (MMR = BCR-ABL/ABL $\leq 0,1$ % IS) deben reiniciar el tratamiento en un plazo de 4 semanas desde que se sabe que se ha producido la pérdida de la remisión. El tratamiento con nilotinib debe reiniciarse con una dosis de 300 mg o 400 mg dos veces al día. Los pacientes que reinician el tratamiento con nilotinib deben someterse a un control mensual de los niveles de transcripción de BCR-ABL hasta que se restablezca la respuesta molecular mayor o el nivel MR4 anteriores y, a partir de entonces, cada 12 semanas.

Ajustes o modificaciones de la dosis

Es posible que sea necesario suspender temporalmente el nilotinib y/o reducir la dosis debido a toxicidades hematológicas. (neutropenia, trombocitopenia) que no están relacionadas con la leucemia subyacente (véase la tabla 2).

Tabla 2: Ajustes de dosis para la neutropenia y la trombocitopenia.

| | | |
|---|---|---|
| Pacientes adultos con LMC en fase crónica recién diagnosticada: 300 mg dos veces al día, y LMC resistente o intolerante al imatinib en fase crónica: 400 mg dos veces al día. | ANC* < 1,0 x 10 ⁹ /l y/o recuento de plaquetas <50 | El tratamiento con nilotinib debe ser y se debe controlar el recuento El tratamiento debe reanudarse en unas 2 semanas con la dosis anterior si el >1,0 x 10 ⁹ /l y/o plaquetas >50 x Si los recuentos sanguíneos siguen reducción de la dosis a 400 mg una necesaria. |
| Pacientes adultos con resistente al imatinib o LMC intolerante en fase acelerada en 400 mg dos veces al día | ANC* <0,5 x 10 ⁹ /l y/o recuento de plaquetas <10 | El tratamiento con nilotinib debe ser interrumpida y se controló el recuento El tratamiento debe reanudarse en unas 2 semanas con la dosis anterior si el 10 ⁹ /l y/o plaquetas >20 x 10 ⁹ /l. Si los recuentos sanguíneos siguen siendo bajos, puede ser necesario reducir la dosis a 400 mg una vez al día. |
| Pacientes pediátricos con LMC recién diagnosticada en fase crónica a 230 mg/m ² dos veces al día Y resistentes al imatinib O LMC intolerante | ANC* <1,0 x 10 ⁹ /l y/o recuento de plaquetas <50 | El tratamiento con nilotinib debe ser interrumpirse y se debe controlar el El tratamiento debe reanudarse en unas 2 semanas con la dosis anterior si el >1,5 x 10 ⁹ /l y/o plaquetas >75 x 10 ⁹ /l. Si los recuentos sanguíneos siguen a 230 mg/m ² una vez al día 4. Si el evento ocurre después de la reducción de la dosis. |

*ANC = recuento absoluto de neutrófilos

Si se desarrolla una toxicidad no hematológica moderada o grave clínicamente significativa, se debe interrumpir la administración y se debe monitorizar y tratar a los pacientes según corresponda. Si la dosis anterior era de 300 mg dos veces al día en pacientes adultos recién diagnosticados con LMC en fase crónica, o de 400 mg dos veces al día en pacientes adultos con LMC resistente o intolerante al imatinib en fase crónica o acelerada, o de 230 mg/m² dos veces al día en pacientes pediátricos, la administración puede reanudarse con 400 mg una vez al día en pacientes adultos y con 230 mg/m² una vez al día en pacientes pediátricos una vez que la toxicidad haya remitido. Si la dosis previa era de 400 mg una vez al día en pacientes adultos o de 230 mg/m² una vez al día en pacientes pediátricos, debe interrumpirse el tratamiento. Si es clínicamente apropiado, se debe considerar la reacción de la dosis hasta la dosis inicial de 300 mg dos veces al día en pacientes adultos recién diagnosticados con LMC en fase crónica, o hasta 400 mg dos veces al día en pacientes adultos con LMC resistente o intolerante al imatinib en fase crónica o acelerada, o hasta 230 mg/m² dos veces al día en pacientes pediátricos.

Aumento de la lipasa sérica: En caso de aumentos de la lipasa sérica de grado 3-4, las dosis en pacientes adultos deben reducirse a 400 mg una vez al día o interrumpirse. En pacientes pediátricos, el tratamiento debe interrumpirse hasta que el evento vuelva al grado \leq 1. A partir de entonces, si la dosis anterior era de 230 mg/m² dos veces al día, el tratamiento puede reanudarse con 230 mg/m² una vez al día. Si la dosis anterior era de 230 mg/m² una vez al día, el tratamiento debe interrumpirse. Los niveles de lipasa sérica deben analizarse mensualmente o según lo indique clínicamente.

Elevaciones de bilirrubina y transaminasas hepáticas: En caso de elevaciones de bilirrubina y transaminasas hepáticas de grado 3-4 en pacientes adultos, las dosis deben reducirse a 400 mg una vez al día o interrumpirse. En caso de elevaciones de bilirrubina de grado \leq 2 o elevaciones de transaminasas hepáticas de grado \leq 3 en pacientes pediátricos, el tratamiento debe interrumpirse hasta que los niveles vuelvan al grado \leq 1. A partir de entonces, si la dosis anterior era de 230 mg/m² dos veces al día, el tratamiento puede reanudarse con 230 mg/m² una vez al día. Si la dosis anterior era de 230 mg/m² una vez al día y la recuperación al grado \leq 1 tarda más de 28 días, debe interrumpirse el tratamiento. Los niveles de bilirrubina y transaminasas hepáticas deben analizarse mensualmente o según lo indique el cuadro clínico.

Poblaciones especiales

Personas mayores

Aproximadamente el 12 % de los sujetos del estudio de fase III en pacientes con LMC recién diagnosticada en fase crónica y aproximadamente el 30 % de los sujetos del estudio de fase II en pacientes con LMC resistente o intolerante al imatinib en fase crónica y fase acelerada tenían 65 años o más. No se observaron diferencias importantes en cuanto a la seguridad y la eficacia en pacientes \geq 65 años en comparación con adultos de 18 a 65 años.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios clínicos en pacientes con insuficiencia renal.

Dado que el nilotinib y sus metabolitos no se excretan por vía renal, no se prevé una disminución del aclaramiento corporal total en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática tiene un efecto moderado sobre la farmacocinética del nilotinib. No se considera necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, los pacientes con insuficiencia hepática deben ser tratados con precaución.

Trastornos cardíacos

En los estudios clínicos se excluyó a los pacientes con enfermedades cardíacas no controladas o significativas (por ejemplo, infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina inestable o bradicardia clínicamente significativa). Se debe tener precaución en pacientes con trastornos cardíacos relevantes.

Se han notificado aumentos de los niveles séricos totales de colesterol con el tratamiento con nilotinib. Se deben determinar los perfiles lipídicos antes de iniciar el tratamiento con

nilotinib, evaluarlos a los 3 y 6 meses después de iniciar el tratamiento y, como mínimo, una vez al año durante el tratamiento crónico.

Se han notificado aumentos de los niveles de glucosa en sangre con el tratamiento con nilotinib. Se deben evaluar los niveles de glucosa en sangre antes de iniciar el tratamiento con nilotinib y controlarlos durante el tratamiento.

Población pediátrica

Se ha establecido la seguridad y eficacia de nilotinib en pacientes pediátricos con LMC positiva para el cromosoma Filadelfia en fase crónica de entre 2 y menos de 18 años de edad. No hay experiencia en pacientes pediátricos menores de 2 años ni en pacientes pediátricos con LMC positiva para el cromosoma Filadelfia en fase acelerada o en crisis blástica. No hay datos en pacientes pediátricos recién diagnosticados menores de 10 años y los datos en pacientes pediátricos menores de 6 años resistentes o intolerantes al imatinib son limitados.

Método de administración

El nilotinib debe tomarse dos veces al día, con un intervalo de aproximadamente 12 horas entre dosis, y no debe tomarse con alimentos. Las cápsulas duras deben tragarse enteras con agua. No se debe consumir ningún alimento durante las 2 horas previas a la toma de la dosis ni durante al menos una hora después de la toma.

En el caso de los pacientes que no puedan tragar cápsulas duras, el contenido de cada cápsula dura puede dispersarse en una cucharadita de compota de manzana (puré de manzana) y debe tomarse inmediatamente. No debe utilizarse más de una cucharadita de compota de manzana ni ningún otro alimento que no sea compota de manzana.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

El nilotinib puede administrarse en combinación con factores de crecimiento hematopoyéticos, como la eritropoyetina o el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), si está clínicamente indicado.

Puede administrarse con hidroxiurea o anagrelida si está clínicamente indicado.

El nilotinib se metaboliza principalmente en el hígado, y se espera que el CYP3A4 sea el principal contribuyente al metabolismo oxidativo. El nilotinib también es un sustrato de la bomba de eflujo multirresistente, la glicoproteína P. (P-gp). Por lo tanto, la absorción y la posterior eliminación del nilotinib absorbido sistémicamente pueden verse influidas por sustancias que afectan al CYP3A4 y/o a la P-gp.

Sustancias que pueden aumentar las concentraciones séricas de nilotinib

La administración concomitante de nilotinib con imatinib (un sustrato y moderador de P-gp y CYP3A4) tuvo un ligero efecto inhibitorio sobre CYP3A4 y/o P-gp. El AUC de imatinib aumentó entre un 18 % y un 39 %, y el AUC de nilotinib aumentó entre un 18 % y un 40 %. Es poco probable que estos cambios sean clínicamente importantes.

La exposición al nilotinib en sujetos sanos se triplicó cuando se administró conjuntamente con el potente inhibidor del CYP3A4 ketoconazol. Por lo tanto, debe evitarse el tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4, incluidos ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, claritromicina y telitromicina. También cabe esperar un aumento de la exposición al nilotinib con inhibidores moderados del CYP3A4. Debe considerarse la posibilidad de utilizar medicamentos alternativos concomitantes sin inhibición del CYP3A4 o con una inhibición mínima.

Sustancias que pueden disminuir las concentraciones séricas de nilotinib

La rifampicina, un potente inductor del CYP3A4, disminuye la C_{max} del nilotinib en un 64 % y reduce el AUC del nilotinib en un 80 %. La rifampicina y el nilotinib no deben utilizarse de forma concomitante.

La administración concomitante de otros medicamentos que inducen el CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y hierba de San Juan) también puede reducir la exposición al nilotinib en una medida clínicamente relevante. En los pacientes para los que están indicados los inductores del CYP3A4, se deben seleccionar agentes alternativos con menor potencial de inducción enzimática.

El nilotinib tiene una solubilidad dependiente del pH, con una solubilidad menor a pH más altos. En sujetos sanos que recibieron esomeprazol a 40 mg una vez al día durante 5 días, el

pH gástrico aumentó notablemente, pero la absorción del nilotinib solo disminuyó modestamente (disminución del 27 % en la C_{max} y del 34 % en el AUC_{0-∞}). El nilotinib puede utilizarse simultáneamente con esomeprazol u otros inhibidores de la bomba de protones, según sea necesario.

En un estudio realizado en sujetos sanos, no se observaron cambios significativos en la farmacocinética del nilotinib cuando se administró una dosis única de 400 mg de nilotinib 10 horas después y 2 horas antes de la famotidina. Por lo tanto, cuando sea necesario el uso concomitante de un bloqueador H₂, este puede administrarse aproximadamente 10 horas antes y aproximadamente 2 horas después de la dosis de nilotinib.

En el mismo estudio mencionado anteriormente, 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, si es necesario, se puede administrar un antiácido aproximadamente 2 horas antes o aproximadamente 2 horas después de la dosis de nilotinib.

Sustancias cuya concentración sistémica puede verse alterada por el nilotinib

In vitro, el nilotinib es un inhibidor relativamente potente del CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 y UGT1A1, siendo el valor K_i más bajo para CYP2C9 (K_i = 0,13 microM).

Un estudio de interacción farmacológica de dosis única en voluntarios sanos con 25 mg de warfarina, un sustrato sensible del CYP2C9, y 800 mg de nilotinib no dio lugar a ningún cambio en los parámetros farmacocinéticos de la warfarina ni en la farmacodinámica de la warfarina medida como tiempo de protrombina (TP) y razón internacional normalizada (INR). No hay datos en estado estacionario. Este estudio sugiere que es menos probable que se produzca una interacción farmacológica clínicamente significativa entre nilotinib y warfarina hasta una dosis de 25 mg de warfarina. Debido a la falta de datos en estado estacionario, se recomienda controlar los marcadores farmacodinámicos de la warfarina (INR o TP) tras el inicio del tratamiento con nilotinib (al menos durante las dos primeras semanas).

En pacientes con LMC, la administración de nilotinib a una dosis de 400 mg dos veces al día durante 12 días aumentó la exposición sistémica (AUC y C_{máx}) del midazolam oral (un sustrato del CYP3A4) 2,6 veces y 2,0 veces, respectivamente. El nilotinib es un inhibidor moderado del CYP3A4. Como resultado, la exposición sistémica de otros medicamentos metabolizados principalmente por el CYP3A4 (por ejemplo, ciertos inhibidores de la HMG-CoA reductasa) puede aumentar cuando se administran conjuntamente con nilotinib. Puede ser necesario un control adecuado y un ajuste de la dosis de los medicamentos que son sustratos del CYP3A4 y tienen un índice terapéutico estrecho (entre otros, alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, sirolimus y tacrolimus) cuando se administran conjuntamente con nilotinib.

La combinación de nilotinib con aquellas estatinas que se eliminan principalmente por CYP3A4 puede aumentar el riesgo de miopatía inducida por estatinas, incluida la rabdomiólisis.

Medicamentos antiarrítmicos y otras sustancias que pueden prolongar el intervalo QT.

Nilotinib debe utilizarse con precaución en pacientes que presenten o puedan desarrollar una prolongación del intervalo QT, incluidos aquellos que tomen medicamentos antiarrítmicos como amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina y sotalol u otros medicamentos que puedan provocar una prolongación del intervalo QT, como cloroquina, halofantrina, claritromicina, haloperidol, metadona y moxifloxacina.

Interacciones con los alimentos

La absorción y la biodisponibilidad del nilotinib aumentan si se toma con alimentos, lo que da lugar a una concentración sérica más elevada (véanse las secciones Posología, Advertencias y Precauciones y Farmacocinética). Debe evitarse el consumo de zumo de pomelo y otros alimentos que se sabe que inhiben el CYP3A4.

Población pediátrica

Los estudios de interacción solo se han realizado en adultos.

Uso en Embarazo y lactancia:

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos altamente eficaces durante

el tratamiento con nilotinib y hasta dos semanas después de finalizar el tratamiento.

Embarazo

No hay datos o hay datos limitados sobre el uso de nilotinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva. Nilotinib no debe utilizarse durante el embarazo, a menos que el estado clínico de la mujer requiera tratamiento con nilotinib. Si se utiliza durante el embarazo, se debe informar a la paciente del riesgo potencial para el feto.

Si una mujer que está siendo tratada con nilotinib está considerando quedarse embarazada, se puede considerar la interrupción del tratamiento basándose en los criterios de elegibilidad para la interrupción del tratamiento descritos. Existe una cantidad limitada de datos sobre embarazos en pacientes que intentan la remisión sin tratamiento (TFR). Si se planea un embarazo durante la fase de TFR, se debe informar a la paciente de la posible necesidad de reiniciar el tratamiento con nilotinib durante el embarazo.

Lactancia materna

Se desconoce si el nilotinib se excreta en la leche materna. Los datos toxicológicos disponibles en animales han demostrado la excreción de nilotinib en la leche. Dado que no se puede descartar un riesgo para los recién nacidos/lactantes, las mujeres no deben amamantar durante el tratamiento con nilotinib y durante las 2 semanas posteriores a la última dosis.

Fertilidad

Los estudios en animales no mostraron ningún efecto sobre la fertilidad en ratas macho y hembra.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

El nilotinib no tiene ninguna influencia o tiene una influencia insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se recomienda que los pacientes que experimenten mareos, fatiga, deterioro visual u otros efectos adversos que puedan afectar a su capacidad para conducir o utilizar máquinas de forma segura se abstengan de realizar estas actividades mientras persistan los efectos adversos.

Sobredosis:

Se han notificado casos aislados de sobredosis intencionada con nilotinib, en los que se ingirió un número indeterminado de cápsulas duras de nilotinib en combinación con alcohol y otros medicamentos. Los efectos adversos incluyeron neutropenia, vómitos y somnolencia. No se notificaron alteraciones del ECG ni hepatotoxicidad. Se informó de que los pacientes se recuperaron.

En caso de sobredosis, se debe mantener al paciente en observación y administrarle el tratamiento de apoyo adecuado.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L01EA03.

Grupo farmacoterapéutico: L: Agentes antineoplásicos e Inmunomoduladores, L01: Agentes antineoplásicos, L01E: Inhibidores de la proteína quinasa, L01EA inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL.

Mecanismo de acción

El nilotinib es un potente inhibidor de la actividad de la tirosina quinasa ABL de la oncoproteína BCR-ABL, tanto en líneas celulares como en células leucémicas primarias positivas para el cromosoma Filadelfia. La sustancia se une con alta afinidad al sitio de unión al ATP, de tal manera que es un potente inhibidor de la BCR-ABL de tipo salvaje y mantiene su actividad frente a 32/33 formas mutantes de la BCR-ABL resistentes al imatinib. Como consecuencia de esta actividad bioquímica, el nilotinib inhibe selectivamente la proliferación e induce la apoptosis en líneas celulares y en células leucémicas primarias positivas para el cromosoma Filadelfia de pacientes con LMC. En modelos murinos de LMC, como agente único, el nilotinib reduce la carga tumoral y prolonga la supervivencia tras su administración oral.

Efectos farmacodinámicos

El nilotinib tiene poco o ningún efecto contra la mayoría de las demás proteínas cinasas examinadas, incluida la Src, excepto las cinasas PDGF, KIT y del receptor de efrina, que

inhibe en concentraciones dentro del rango alcanzado tras la administración oral en dosis terapéuticas recomendadas para el tratamiento de la LMC (véase la tabla 4).

Tabla 4 Perfil de cinasas del nilotinib (IC50 de fosforilación en nM)

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

Eficacia clínica

Estudios clínicos en pacientes con LMC recién diagnosticada en fase crónica

Se llevó a cabo un estudio abierto, multicéntrico y aleatorizado de fase III para determinar la eficacia de nilotinib frente a imatinib en 846 pacientes adultos con LMC en fase crónica, recién diagnosticada y citogenéticamente confirmada como positiva para el cromosoma Filadelfia. Los pacientes se encontraban en los seis meses posteriores al diagnóstico y no habían recibido tratamiento previo, con la excepción de hidroxiurea y/o anagrelida. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1:1 para recibir nilotinib 300 mg dos veces al día (n = 282), nilotinib 400 mg dos veces al día (n = 281) o imatinib 400 mg una vez al día (n = 283). La aleatorización se estratificó según la puntuación de riesgo de Sokal en el momento del diagnóstico.

Las características basales estaban bien equilibradas entre los tres grupos de tratamiento. La mediana de edad era de 47 años en los dos grupos de nilotinib y de 46 años en el grupo de imatinib, con un 12,8 %, un 10,0 % y un 12,4 % de

Los pacientes tenían ≥ 65 años de edad en los grupos de tratamiento con nilotinib 300 mg dos veces al día, nilotinib 400 mg dos veces al día e imatinib 400 mg una vez al día, respectivamente. Hubo un ligero predominio de pacientes varones sobre mujeres (56,0 %, 62,3 % y 55,8 % en los grupos de nilotinib 300 mg dos veces al día, 400 mg dos veces al día e imatinib 400 mg una vez al día, respectivamente). Más del 60 % de todos los pacientes eran caucásicos y el 25 % de todos los pacientes eran asiáticos.

El momento principal del análisis de datos fue cuando los 846 pacientes completaron 12 meses de tratamiento (o lo interrumpieron antes). Los análisis posteriores reflejan el momento en que los pacientes completaron 24, 36, 48, 60 y 72 meses de tratamiento (o lo interrumpieron antes). La mediana del tiempo de tratamiento fue de aproximadamente 70 meses en los grupos de tratamiento con nilotinib y de 64 meses en el grupo de imatinib. La mediana de la intensidad de la dosis real fue de 593 mg/día para nilotinib 300 mg dos veces al día, 772 mg/día para nilotinib 400 mg dos veces al día y 400 mg/día para imatinib 400 mg una vez al día. Este estudio sigue en curso.

El criterio principal de valoración de la eficacia fue la respuesta molecular mayor (MMR) a los 12 meses. La MMR se definió como $\leq 0,1$ % BCR-ABL/ABL % según la escala internacional (IS) medida por RQ-PCR, lo que corresponde a una reducción ≥ 3 log del transcrito BCR-ABL desde el valor basal estandarizado. La tasa de MMR a los 12 meses fue estadísticamente significativa mayor con nilotinib 300 mg dos veces al día en comparación con imatinib 400 mg una vez al día (44,3 % frente a 22,3 %, $p < 0,0001$). La tasa de MMR a los 12 meses también fue estadísticamente significativa mayor con nilotinib 400 mg dos veces al día en comparación con imatinib 400 mg una vez al día (42,7 % frente a 22,3 %, $p < 0,0001$).

Las tasas de MMR a los 3, 6, 9 y 12 meses fueron del 8,9 %, 33,0 %, 43,3 % y 44,3 % para nilotinib 300 mg dos veces al día, del 5,0 %, 29,5 %, 38,1 % y 42,7 % para nilotinib 400 mg dos veces al día y 0,7 %, 12,0 %, 18,0 % y 22,3 % para imatinib 400 mg una vez al día.

La tasa de MMR a los 12, 24, 36, 48, 60 y 72 meses se presenta en la Tabla 5.

Tabla 5 Tasa de MMR

| | Nilotinib 300 mg dos veces al día n = 282 (%) | Nilotinib 400 mg dos veces al día n=281 (%) | Imatinib 400 mg una vez al día n=283 (%) |
|---------------------------------------|---|--|--|
| MMR a los 12 meses | | | |
| Respuesta (IC del 95 %) | 44, ³¹ (38,4; 50,3) | 42, ⁷¹ (36,8; 48,7) | 22,3 (17,6; 27,6) |
| MMR a los 24 meses | | | |
| Respuesta (IC del 95 %) | 61, ⁷¹ (55,8; 67,4) | 59, ¹¹ (53,1; 64,9) | 37,5 (31,8; 43,4) |
| MMR a los 36 meses² | | | |
| Respuesta (IC del 95 %) | 58, ⁵¹ (52,5; 64,3) | 57, ³¹ (51,3; 63,2) | 38,5 (32,8; 44,5) |
| MMR a los 48 meses³ | | | |
| Respuesta (IC del 95 %) | 59, ⁹¹ (54,0; 65,7) | 55,2 (49,1; 61,1) | 43,8 (38,0; 49,8) |
| MMR a los 60 meses⁴ | | | |
| Respuesta (IC del 95 %) | 62,8 (56,8; 68,4) | 61,2 (55,2; 66,9) | 49,1 (43,2; 55,1) |
| Tasa de respuesta a los 72 | | | |
| Respuesta (IC del 95 %) | 52,5 (46,5; 58,4) | 57,7 (51,6; 63,5) | 41,7 (35,9; 47,7) |

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

Solo los pacientes que se encontraban en MMR en un momento específico se incluyen como respondedores para ese momento. Un total de 199 (35,2 %) de todos los pacientes no fueron evaluables para MMR a los 36 meses (87 en el grupo de nilotinib 300 mg dos veces al día y 112 en el grupo de imatinib) debido a evaluaciones de PCR faltantes/no evaluables (n = 17), transcripciones atípicas al inicio del estudio (n = 7) o la interrupción del tratamiento antes del punto temporal de 36 meses (n = 175).

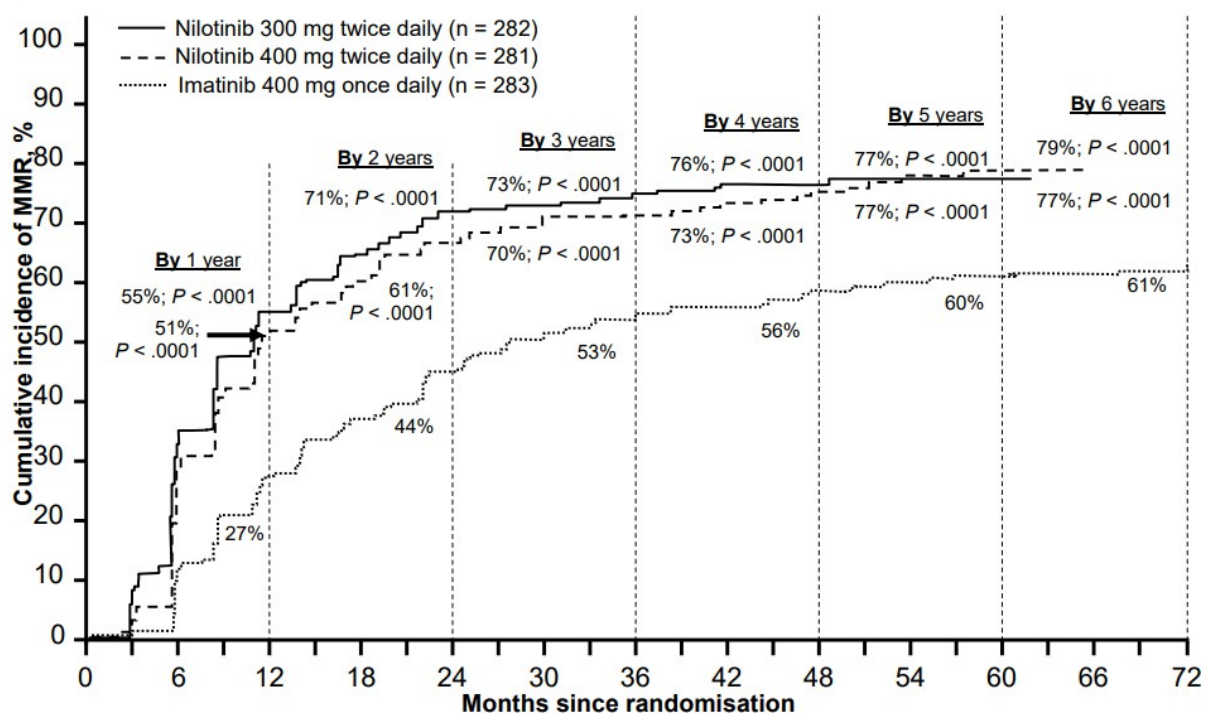
Solo los pacientes que se encontraban en MMR en un momento específico se incluyen como respondedores para ese momento. Un total de 305 (36,1 %) de todos los pacientes no fueron evaluables para MMR a los 48 meses (98 en el grupo de nilotinib 300 mg dos veces al día, 88 en el grupo de nilotinib 400 mg dos veces al día y 119 en el grupo de imatinib) debido a evaluaciones de PCR faltantes/no evaluables (n = 18), transcripciones atípicas al inicio del estudio (n = 8) o interrupción del tratamiento antes del momento de los 48 meses (n = 279).

Solo los pacientes que se encontraban en MMR en un momento específico se incluyen como respondedores para ese momento. Un total de 322 (38,1 %) de todos los pacientes no fueron evaluables para MMR a los 60 meses (99 en el grupo de nilotinib 300 mg dos veces al día, 93 en el grupo de nilotinib 400 mg dos veces al día y 130 en el grupo de imatinib) debido a evaluaciones de PCR faltantes/no evaluables (n = 9), transcripciones atípicas al inicio del estudio (n = 8) o interrupción del tratamiento antes del momento de los 60 meses (n = 305).

Solo los pacientes que se encontraban en MMR en un momento específico se incluyen como respondedores para ese momento. Un total de 395 (46,7 %) de todos los pacientes no fueron evaluables para MMR a los 72 meses (130 en el grupo de nilotinib 300 mg dos veces al día, 110 en el grupo de nilotinib 400 mg dos veces al día y 155 en el grupo de imatinib) debido a evaluaciones de PCR faltantes/no evaluables (n = 25), transcripciones atípicas al inicio del estudio (n = 8) o interrupción del tratamiento antes del momento de los 72 meses (n = 362).

Las tasas de MMR en diferentes momentos (incluidos los pacientes que alcanzaron la MMR en esos momentos o antes como respondedores) se presentan en la incidencia acumulada de MMR (véase la figura 1).

Figure 1 Cumulative incidence of MMR



En todos los grupos de riesgo de Sokal, las tasas de MMR en todos los momentos se mantuvieron consistentemente más altas en los dos grupos de nilotinib que en el grupo de imatinib.

En un análisis retrospectivo, el 91 % (234/258) de los pacientes que tomaban 300 mg de nilotinib dos veces al día lograron niveles de BCR-ABL ≤ 10 % a los 3 meses de tratamiento, en comparación con el 67 % (176/264) de los pacientes que tomaban 400 mg de imatinib una vez al día. Los pacientes con niveles de BCR-ABL ≤ 10 % a los 3 meses de tratamiento muestran una mayor supervivencia global a los 72 meses en comparación con aquellos que no alcanzaron este nivel de respuesta molecular (94,5 % frente a 77,1 %, respectivamente [p = 0,0005]).

Según el análisis de Kaplan-Meier del tiempo hasta la primera MMR, la probabilidad de alcanzar la MMR en diferentes momentos fue mayor tanto con nilotinib a 300 mg como a 400 mg dos veces al día en comparación con imatinib a 400 mg una vez al día (HR = 2,17 y log-rank estratificado p < 0,0001 entre nilotinib 300 mg dos veces al día e imatinib 400 mg una vez al día, HR = 1,88 y log-rank estratificado p < 0,0001 entre nilotinib 400 mg dos veces al día e imatinib 400 mg una vez al día).

La proporción de pacientes que presentaron una respuesta molecular $\leq 0,01$ % y $\leq 0,0032$ % según el IS en diferentes momentos se muestra en la tabla 6, y la proporción de pacientes que presentaron una respuesta molecular $\leq 0,01$ % y $\leq 0,0032$ % según el IS en diferentes momentos se muestra en las figuras 2 y 3. Las respuestas moleculares $\leq 0,01$ % y $\leq 0,0032$ % según IS corresponden a una reducción ≥ 4 log y $\geq 4,5$ log, respectivamente, de las transcripciones de BCR-ABL desde un valor basal estandarizado.

Tabla 6. Proporción de pacientes que presentaron una respuesta molecular $\leq 0,01$ % (reducción de 4 log) y $\leq 0,0032$ % (reducción de 4,5 log).

| | Nilotinib 300 mg dos veces al día n = 282 | | Nilotinib 400 mg dos veces al día n=281 | | Imatinib 400 mg una vez al día n=283 | |
|----------|---|---------|---|------------|--|-----------|
| | ≤0,01 | ≤0,0032 | ≤0,01 % | ≤ 0,0032 % | ≤0,01 % | ≤0,0032 % |
| A los 12 | 11,7 | 4,3 | 8,5 | 4,6 | 3,9 | 0,4 |
| A los 24 | 24,5 | 12,4 | 22,1 | 7,8 | 10,2 | 2,8 |
| A los 36 | 29,4 | 13,8 | 23,8 | 12,1 | 14,1 | 8,1 |
| A los 48 | 33,0 | 16,3 | 29,9 | 17,1 | 19,8 | 10,2 |
| A los 60 | 47,9 | 32,3 | 43,4 | 29,5 | 31,1 | 19,8 |
| A los 72 | 44,3 | 31,2 | 45,2 | 28,8 | 27,2 | 18,0 |

Figure 2 Cumulative incidence of molecular response of ≤0.01% (4-log reduction)

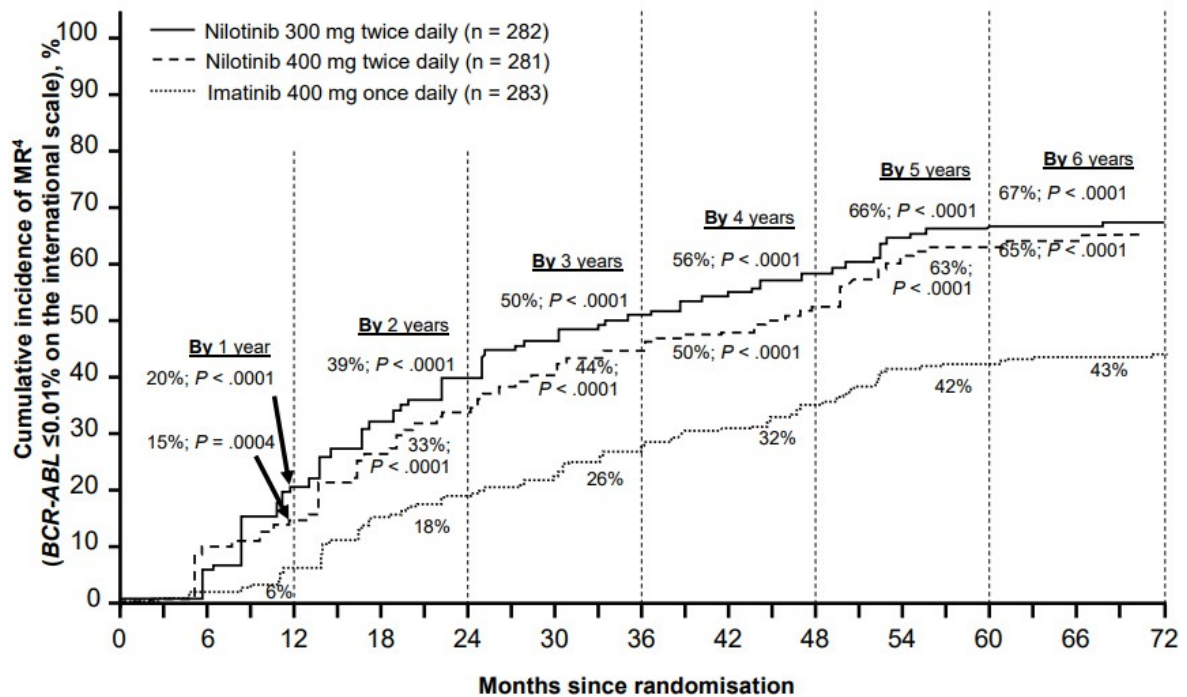
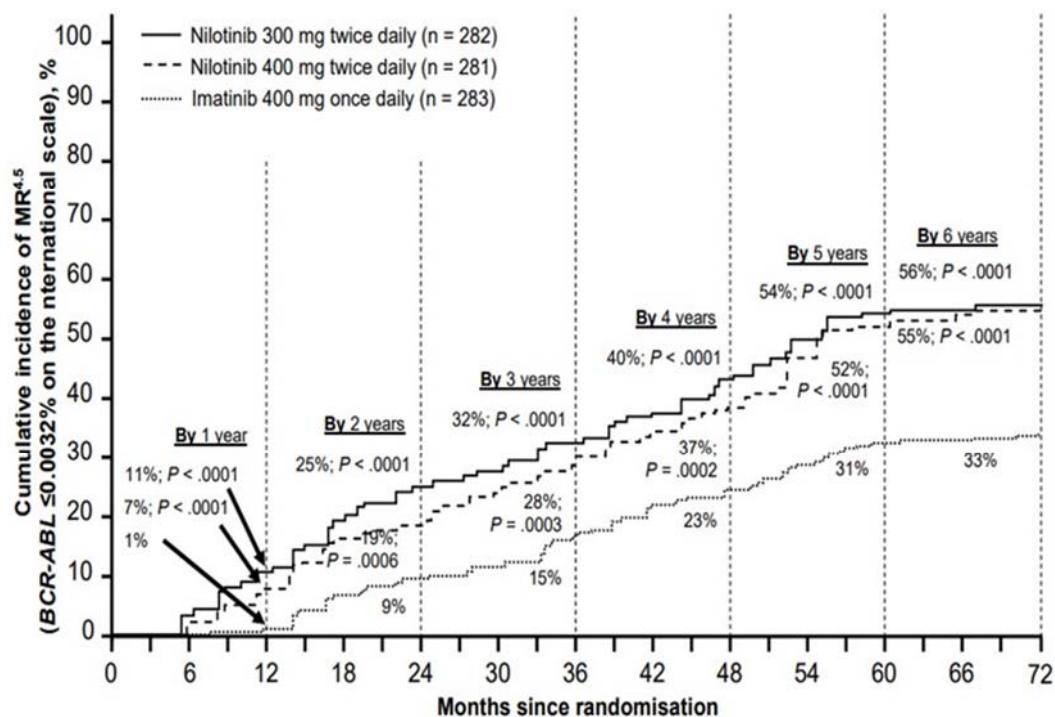


Figure 3 Cumulative incidence of molecular response of $\leq 0.0032\%$ (4.5 log reduction)



Según las estimaciones de Kaplan-Meier sobre la duración de la primera MMR, las proporciones de pacientes que mantuvieron la respuesta durante 72 meses entre los pacientes que alcanzaron la MMR fueron del 92,5 % (IC del 95 %: 88,6-96,4 %) en el grupo de nilotinib 300 mg dos veces al día, 92,2 % (IC del 95 %: 88,5-95,9 %) en el grupo de nilotinib 400 mg dos veces al día y 88,0 % (IC del 95 %: 83,0-93,1 %) en el grupo de imatinib 400 mg una vez al día.

La respuesta citogenética completa (CCyR) se definió como un 0 % de metafases Ph⁺ en la médula ósea, basándose en un mínimo de 20 metafases evaluadas. La mejor tasa de CCyR a los 12 meses (incluidos los pacientes que alcanzaron la CCyR en el momento de los 12 meses o antes como respondedores) fue estadísticamente superior tanto para nilotinib 300 mg como para 400 mg dos veces al día en comparación con imatinib 400 mg una vez al día, véase la tabla 7.

La tasa de CCyR a los 24 meses (incluye a los pacientes que alcanzaron CCyR en el momento de los 24 meses o antes como respondedores) fue estadísticamente mayor tanto en el grupo de nilotinib 300 mg dos veces al día como en el de 400 mg dos veces al día, en comparación con el grupo de imatinib 400 mg una vez al día.

Tabla 7 Mejor tasa de CCyR

| | Nilotinib 300 mg dos veces al día n=282 (%) | Nilotinib 400 mg dos veces al día n=281 (%) | Imatinib 400 mg una vez al día n=283 (%) |
|-------------------------|---|---|--|
| A los 12 meses | | | |
| Respuesta (IC del 95 %) | 80,1 (75,0; 84,6) | 77,9 (72,6; | 65,0 (59,2; |
| Sin respuesta | 19, | 22, | 35 |

| | | | |
|--|-------------------|-------------------|-------------------|
| Valor p de la prueba CMH para la tasa de respuesta (frente a imatinib 400 mg una vez al día) | <0,0001 | 0,0005 | |
| A los 24 meses | | | |
| Respuesta (IC del 95 %) | 86,9 (82,4; 90,6) | 84,7 (79,9; 88,7) | 77,0 (71,7; 81,8) |
| Sin respuesta | 13, | 15, | 23 |
| Valor p de la prueba CMH para la tasa de respuesta (frente a imatinib 400 mg una vez al día) | 0,0018 | 0,0160 | |

Según las estimaciones de Kaplan-Meier, las proporciones de pacientes que mantuvieron la respuesta durante 72 meses entre los pacientes que alcanzaron la CCyR fueron del 99,1 % (IC del 95 %: 97,9- 100 %) en el nilotinib.

Grupo de 300 mg dos veces al día, 98,7 % (IC del 95 %: 97,1-100 %) en el grupo de nilotinib 400 mg dos veces al día y 97,0 % (IC del 95 %: 94,7-99,4 %) en el grupo de imatinib 400 mg una vez al día.

La progresión a la fase acelerada (FA) o a la crisis blástica (CB) durante el tratamiento se define como el tiempo transcurrido desde la fecha de aleatorización hasta la primera progresión documentada de la enfermedad a la fase acelerada o a la crisis blástica, o hasta la muerte relacionada con la LMC. Se observó progresión a la fase acelerada o crisis blástica durante el tratamiento en un total de 17 pacientes: 2 pacientes que recibían nilotinib 300 mg dos veces al día, 3 pacientes que recibían nilotinib 400 mg dos veces al día y 12 pacientes que recibían imatinib 400 mg una vez al día. Las tasas estimadas de pacientes sin progresión a la fase acelerada o crisis blástica a los 72 meses fueron del 99,3 % 98,7 % y 95,2 %, respectivamente (HR = 0,1599 y log-rank estratificado p = 0,0059 entre nilotinib 300 mg dos veces al día e imatinib una vez al día, HR = 0,2457 y log-rank estratificado p = 0,0185 entre nilotinib 400 mg dos veces al día e imatinib una vez al día). No se notificaron nuevos casos de progresión a AP/BC durante el tratamiento desde el análisis de 2 años.

Incluyendo la evolución clonal como criterio de progresión, un total de 25 pacientes progresaron a la fase acelerada o a la crisis blástica durante el tratamiento en la fecha de corte (3 en el grupo de nilotinib 300 mg dos veces al día, 5 en el grupo de nilotinib 400 mg dos veces al día y 17 en el grupo de imatinib 400 mg una vez al día). Las tasas estimadas de pacientes sin progresión a la fase acelerada o crisis blástica, incluida la evolución clonal, a los 72 meses fueron del 98,7 % 97,9 % y 93,2 %, respectivamente (HR = 0,1626 y log-rank estratificado p = 0,0009 entre nilotinib 300 mg dos veces al día e imatinib una vez al día, HR = 0,2848 y log-rank estratificado p = 0,0085 entre nilotinib 400 mg dos veces al día e imatinib una vez al día).

Un total de 55 pacientes fallecieron durante el tratamiento o durante el seguimiento tras la interrupción del tratamiento (21 en el grupo de nilotinib 300 mg dos veces al día, 11 en el grupo de nilotinib 400 mg dos veces al día y 23 en el grupo de imatinib 400 mg una vez al día). Veintiséis (26) de estas 55 muertes estuvieron relacionadas con la LMC (6 en el grupo de 300 mg de nilotinib dos veces al día, 4 en el grupo de 400 mg de nilotinib dos veces al día y 16 en el grupo de 400 mg de imatinib una vez al día). Las tasas estimadas de pacientes vivos a los 72 meses fueron del 91,6 %, 95,8 % y 91,4 %, respectivamente (HR = 0,8934 y log-rank estratificado p = 0,7085 entre nilotinib 300 mg dos veces al día e imatinib, HR = 0,4632 y log-rank estratificado p = 0,0314 entre nilotinib 400 mg dos veces al día e imatinib). Teniendo en cuenta únicamente las muertes relacionadas con la LMC como eventos, las tasas estimadas de supervivencia global a los 72 meses fueron del 97,7 %, 98,5 % y 93,9 %, respectivamente (HR = 0,3694 y log-rank estratificado p = 0,0302 entre nilotinib 300 mg dos veces al día e imatinib, HR = 0,2433 y log-rank estratificado p = 0,0061 entre nilotinib 400 mg dos veces al día e imatinib).

Estudios clínicos en LMC resistente o intolerante al imatinib en fase crónica y fase acelerada.

Se llevó a cabo un estudio abierto, no controlado y multicéntrico de fase II para determinar la eficacia de nilotinib en pacientes adultos con LMC resistentes o intolerantes al imatinib, con grupos de tratamiento separados para la enfermedad en fase crónica y acelerada. La eficacia se basó en 321 pacientes en fase crónica y 137 pacientes en fase acelerada inscritos en el estudio. La duración media del tratamiento fue de 561 días para los pacientes en fase crónica y de 264 días para los pacientes en fase acelerada (véase la tabla 8). El nilotinib se administró de forma continua (dos veces al día, dos horas después de las comidas y sin alimentos durante al menos una hora después de la administración), salvo que hubiera indicios de respuesta inadecuada o progresión de la enfermedad. La dosis fue de 400 mg dos veces al día y se permitió un aumento de la dosis hasta 600 mg dos veces al día.

Tabla 8 Duración de la exposición con nilotinib

| | Fase crónica n=321 | Fase acelerada n=137 |
|---|-----------------------|-------------------------|
| Mediana de la duración del (percentiles 25-75) | 561 (196-852) | 264 (115-595) |

La resistencia al imatinib incluyó la imposibilidad de alcanzar una respuesta hematológica completa (a los 3 meses), una respuesta citogenética (a los 6 meses) o una respuesta citogenética importante (a los 12 meses), o la progresión de la enfermedad tras una respuesta citogenética o hematológica previa. La intolerancia al imatinib incluyó a los pacientes que interrumpieron el tratamiento con imatinib debido a la toxicidad y que no presentaban una respuesta citogenética importante en el momento de su inclusión en el estudio.

En general, el 73 % de los pacientes eran resistentes al imatinib, mientras que el 27 % eran intolerantes al imatinib. La mayoría de los pacientes tenían un largo historial de LMC que incluía un tratamiento previo extenso con otros agentes antineoplásicos, como imatinib, hidroxiurea e interferón, y algunos incluso habían fracasado en un trasplante de órgano (Tabla 9). La mediana de la dosis máxima previa de imatinib había sido de 600 mg/día. La dosis máxima previa de imatinib fue \leq 600 mg/día en el 74 % de todos los pacientes, y el 40 % de los pacientes recibió dosis de imatinib \leq 800 mg/día.

Tabla 9 Características del historial de la enfermedad de la LMC

| | Fase crónica (n=321) | Fase acelerada (n=137)* |
|--|-------------------------|----------------------------|
| Mediana del tiempo transcurrido (rango) | 58 (5-275) | 71 (2-298) |
| Imatinib Resistente Intolerante sin MCyR | 226 (70 %) 95 (30 %) | 109 (80 27 (20 |
| Tiempo medio de tratamiento con días (percentiles 25-75) | 975 (519-1488) | 857 (424-1497) |
| Hidroxiurea previa | 83 | 91 |
| Interferón previo | 58 | 50 |
| Trasplante previo de médula ósea | 7 | 8 |

* Falta información sobre la resistencia/intolerancia al imatinib de un paciente.

El criterio de valoración principal en los pacientes con PC fue la respuesta citogenética mayor (MCyR), definida como la eliminación (CCyR, respuesta citogenética completa) o la reducción significativa a <35 % de metafases Ph+ (respuesta citogenética parcial) de las células hematopoyéticas Ph+. La respuesta hematológica completa (CHR) en pacientes con PC se evaluó como criterio de valoración secundario. El criterio de valoración principal en los pacientes con PA fue la respuesta hematológica confirmada global (RH), definida como una respuesta hematológica completa, ausencia de evidencia de leucemia o retorno a la fase crónica.

Fase crónica

La tasa de MCyR en 321 pacientes con CP fue del 51 %. La mayoría de los pacientes que respondieron al tratamiento alcanzaron una MCyR rápidamente, en un plazo de 3 meses (mediana de 2,8 meses) desde el inicio del tratamiento con nilotinib, y esta respuesta se mantuvo. La mediana del tiempo transcurrido hasta alcanzar una CCyR fue de poco más de 3 meses (mediana de 3,4 meses). De los pacientes que alcanzaron una MCyR, el 77 % (IC del 95 %: 70 %-84 %) mantuvo la respuesta a los 24 meses. No se ha alcanzado la mediana de la duración de la MCyR. De los pacientes que alcanzaron la CCyR, el 85 % (IC del 95 %: 78 %- 93 %) mantuvo la respuesta a los 24 meses. No se ha alcanzado la mediana de la duración de la CCyR. Los pacientes con una CHR al inicio del estudio alcanzaron una MCyR más rápidamente (1,9 frente a 2,8 meses). De los pacientes con CP sin una CHR al inicio del estudio, el 70 % alcanzó una CHR, la mediana del tiempo hasta la CHR fue de 1 mes y la mediana de la duración de la CHR fue de 32,8 meses. La tasa de supervivencia global estimada a 24 meses en los pacientes con LMC-CP fue del 87 %.

Fase acelerada

La tasa global confirmada de HR en 137 pacientes con AP fue del 50 %. La mayoría de los pacientes que respondieron al tratamiento con nilotinib alcanzaron una HR temprana (mediana de 1,0 meses) y esta ha sido duradera (la duración media de la HR confirmada fue de 24,2 meses). De los pacientes que alcanzaron la HR, el 53 % (IC del 95 %: 39 %-67 %) mantuvo la respuesta a los 24 meses. La tasa de MCyR fue del 30 %, con una mediana del tiempo hasta la respuesta de 2,8 meses. De los pacientes que alcanzaron la MCyR, el 63 % (IC del 95 %: 45 %-80 %) mantuvo la respuesta a los 24 meses. La mediana de la duración de la MCyR fue de 32,7 meses. La tasa estimada de supervivencia global a 24 meses en pacientes con LMC-AP fue del 70 %.

Las tasas de respuesta para los dos grupos de tratamiento se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10. Respuesta en la LMC

| (Tasa de mejor respuesta) | Fase crónica | | | Fase acelerada | | |
|-------------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------|
| | Intolerante (n=95) | Resistente (n=226) | Total (n=321) | Intolerante (n=27) | Resistente (n=109) | Total* (n=137) |
| Hematológico Respuesta (%) | | | | | | |
| Total (IC del 95 %) | - | - | - | 48 | 51 | 50 |
| Completo | 87 | 65 | 701 | (29-68) | (42-61) | (42-59) |
| NEL | (74-94) | (56-72) | (63-76) | 37 | 28 | 30 |
| Regreso a CP | - | - | - | 7 | 10 | 9 |
| | - | - | | 4 | 13 | 11 |
| Citogenética Respuesta (%) | | | | | | |

| | | | | | | |
|---------------------|---------|---------|------------|---------|---------|---------|
| Mayor (IC del 95 %) | 57 | 49 | 51 (46-57) | 33 | 29 | 30 |
| Completo | (46-67) | (42-56) | 37 | (17-54) | (21-39) | (22-38) |
| Parcial | 41 | 35 | 15 | 22 | 19 | 20 |
| | 16 | 14 | | 11 | 10 | 10 |

NEL = sin evidencia de leucemia/respuesta medular

¹ 114 pacientes con CP tenían una CHR al inicio del estudio y, por lo tanto, no pudieron ser evaluados para determinar la respuesta hematológica completa.

* Falta información sobre el estado de resistencia/intolerancia al imatinib de un paciente.

Aún no se dispone de datos sobre la eficacia en pacientes con LMC-BC. En el estudio de fase II también se incluyeron grupos de tratamiento separados para investigar el nilotinib en un grupo de pacientes con CP y AP que habían recibido un tratamiento previo intensivo con múltiples terapias, incluido un agente inhibidor de la tirosina quinasa, además de imatinib. De estos pacientes, 30/36 (83 %) eran resistentes al tratamiento, no intolerantes. En 22 pacientes con PC evaluados para determinar la eficacia, el nilotinib indujo una tasa de MCyR del 32 % y una tasa de CHR del 50 %. En 11 pacientes con PA evaluados para determinar la eficacia, el tratamiento indujo una tasa global de HR del 36 %.

Tras el fracaso del imatinib, se observaron 24 mutaciones diferentes del 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 que fueron evaluados para detectar mutaciones. El nilotinib demostró su eficacia en pacientes portadores de diversas mutaciones del BCR-ABL asociadas a la resistencia al imatinib, excepto la T315I.

Suspensión del tratamiento en pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica que han sido tratados con nilotinib como terapia de primera línea y que han logrado una respuesta molecular profunda sostenida.

En un estudio abierto de un solo grupo, se inscribieron 215 pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica tratados con nilotinib en primera línea durante ≥ 2 años que alcanzaron MR4.5 según la prueba MolecularMD MRDx BCR-ABL para continuar el tratamiento con nilotinib durante 52 semanas adicionales (fase de consolidación con nilotinib). 190 de los 215 pacientes (88,4 %) entraron en la fase TFR tras alcanzar una respuesta molecular profunda sostenida durante la fase de consolidación, definida por los siguientes criterios:

Las últimas cuatro evaluaciones trimestrales (realizadas cada 12 semanas) fueron de al menos MR4.0 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,01$ % IS) y se mantuvieron durante un año.

La última evaluación fue MR4,5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032$ % IS).

No más de dos evaluaciones entre MR4.0 y MR4.5 ($0,0032$ % IS < BCR-ABL/ABL $\leq 0,01$ % IS).

El criterio de valoración principal fue el porcentaje de pacientes en MMR a las 48 semanas tras el inicio de la fase TFR (considerando como no respondedores a todos los pacientes que requirieron reiniciar el tratamiento).

Tabla 11 Remisión sin tratamiento tras el tratamiento de primera línea con nilotinib.

| | | |
|--------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------|
| Pacientes que entraron en la fase de | 190 | |
| Semanas después de iniciar la fase | 48 | 264 semanas |
| pacientes que permanecieron en MMR | 98 (51,6 %, [IC del 95 %: | 79 ^[2] (41,6 %, IC del 95 |
| o | 44,2, | %: 34,5, |
| Los pacientes interrumpieron la fase | 93 ^[1] | 109 |
| debido a la pérdida de MMR | 88 (46,3 %) | 94 (49,5 %) |

| | | |
|---|-------------|-------------|
| por otras razones | 5 | 15 |
| Los pacientes reiniciaron el tratamiento tras la pérdida de | 86 | 91 |
| Recuperación de la inmunidad | 85 (98,8 %) | 90 (98,9 %) |
| Recuperación de MR4.5 | 76 (88,4 %) | 84 (92,3 %) |

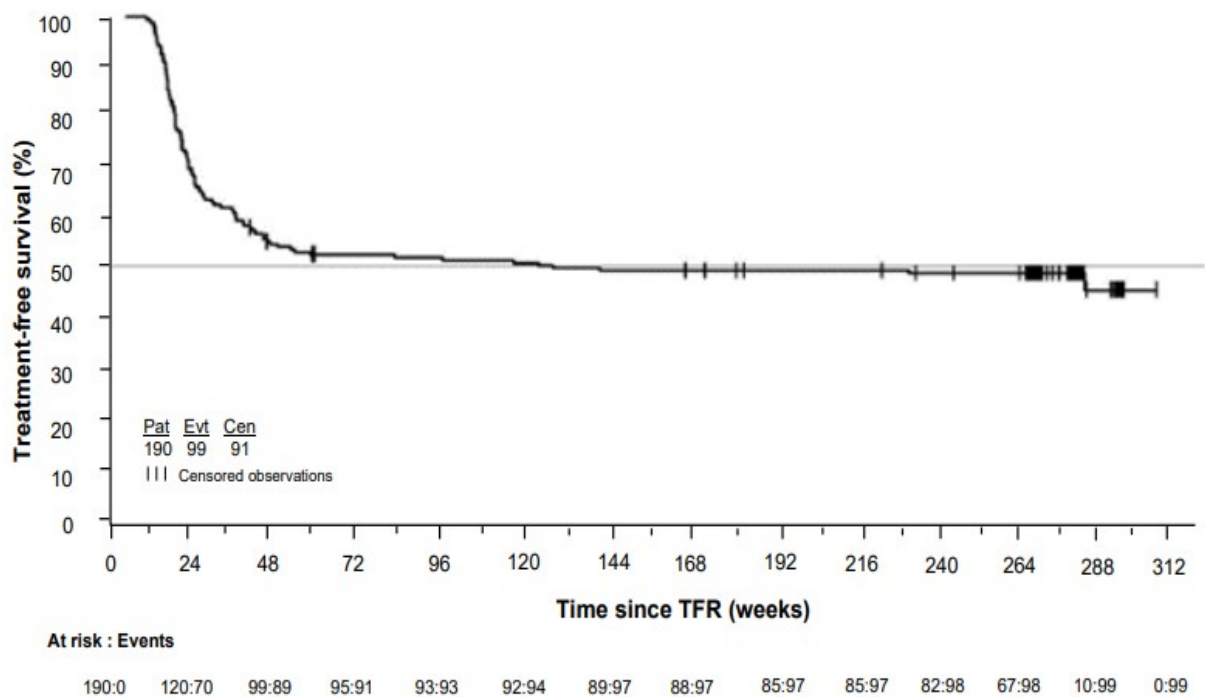
Un paciente no perdió el MMR en la semana 48, pero interrumpió la fase TFR.

En el caso de dos pacientes, no se dispuso de la evaluación mediante PCR en la semana 264, por lo que su respuesta no se tuvo en cuenta para el análisis de los datos recopilados hasta la semana 264.

El tiempo en el que el 50 % de todos los pacientes que reanudaron el tratamiento recuperaron la MMR y la MR4.5 fue de 7 y 12,9 semanas, respectivamente. La tasa acumulada de recuperación de la MMR a las 24 semanas tras la reanudación del tratamiento fue del 97,8 % (89/91 pacientes) y la de recuperación de la MR4.5 a las 48 semanas fue del 91,2 % (83/91 pacientes).

La estimación de Kaplan-Meier de la mediana de supervivencia libre de tratamiento (SLT) fue de 120,1 semanas (IC del 95 %: 36,9, no estimable [NE]) (figura 4); 91 de 190 pacientes (47,9%) no presentaron ningún evento de SLT.

Figure 4 Kaplan-Meier estimate of treatment-free survival after start of TFR (full analysis set)



Suspensión del tratamiento en pacientes adultos con LMC en fase crónica que han alcanzado una respuesta molecular profunda sostenida con nilotinib tras un tratamiento previo con imatinib.

En un estudio abierto, de un solo grupo, se inscribió a 163 pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica que tomaban inhibidores de la tirosina quinasa (ITQ) durante ≥ 3 años (imatinib como terapia inicial con ITQ durante más de 4 semanas sin MR4.5 documentada con imatinib en el momento del cambio a nilotinib, y que luego cambiaron a nilotinib durante al menos dos años), y que lograron MR4.5 con el tratamiento con nilotinib, según lo medido con la prueba MolecularMD MRDx BCR-ABL, fueron inscritos para continuar el tratamiento con nilotinib durante 52 semanas adicionales (fase de consolidación con nilotinib). 126 de los 163 pacientes (77,3 %) entraron en la fase TFR después de lograr una respuesta molecular profunda sostenida durante la fase de consolidación, definida por el siguiente criterio:

Las cuatro últimas evaluaciones trimestrales (realizadas cada 12 semanas) no mostraron ninguna pérdida confirmada de MR4.5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032$ % IS) durante un año.

El criterio de valoración principal fue la proporción de pacientes sin pérdida confirmada de MR4.0 o pérdida de MMR en las 48 semanas siguientes a la interrupción del tratamiento.

Tabla 12. Remisión sin tratamiento tras el tratamiento con nilotinib tras un tratamiento previo con imatinib.

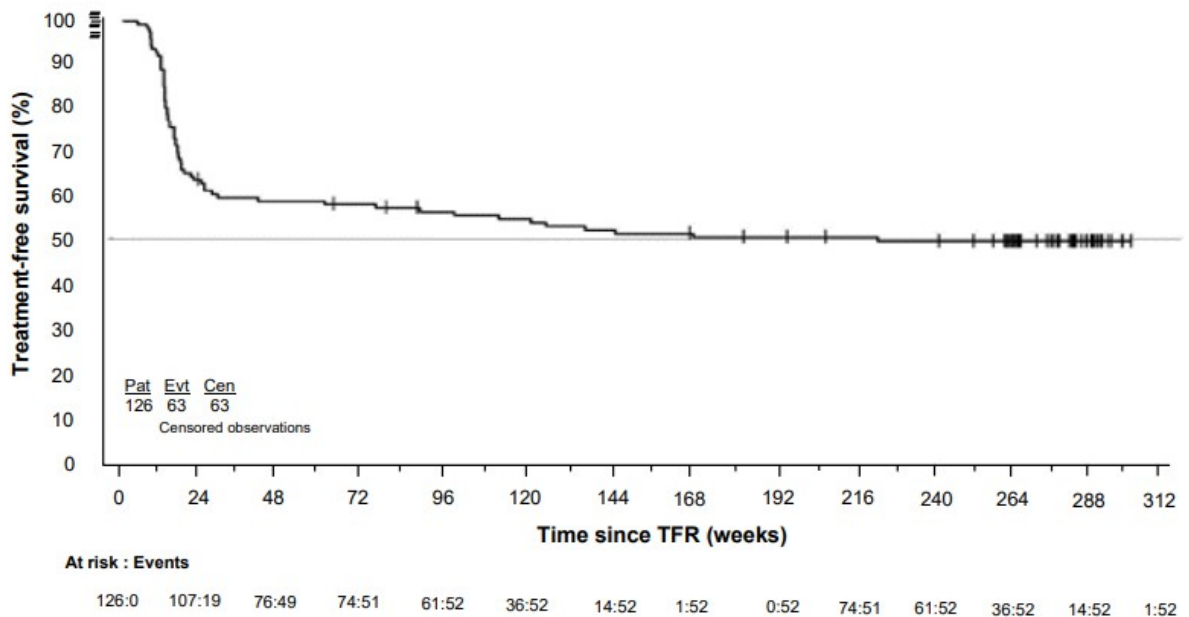
| Pacientes que entraron en la fase de | 126 | |
|--|---------------------------------------|--|
| | 48 semanas | 264 semanas |
| semanas después de iniciar la fase TFR | | |
| pacientes que permanecieron en MMR, no Pérdida confirmada de MR4.0 y sin reinicio de nilotinib | 73 (57,9 %, [IC del 95 %: 48,8-66,7]) | 54 (42,9 % [54/126, IC del 95 % IC: 34,1, 52,0]) |
| Los pacientes interrumpieron el TFR Fase | 53 | 74 [1] |
| debido a la pérdida confirmada de MR4.0 o la pérdida de | 53 (42,1 %) | 61 (82,4 %) |
| por otras razones | 0 | 13 |
| Los pacientes reiniciaron el tratamiento tras la pérdida de MMR o la pérdida confirmada de MR4.0 | 51 | 59 |
| Recuperación de MR4.0 | 48 (94,1 %) | 56 (94,9 %) |
| recuperación de MR4.5 | 47 (92,2 %) | 54 (91,5 %) |

[1] Dos pacientes tenían MMR (evaluación mediante PCR) a las 264 semanas, pero posteriormente se interrumpió el tratamiento y no tuvieron evaluación adicional mediante PCR. La mediana estimada por Kaplan-Meier del tiempo con nilotinib para recuperar MR4.0 y MR4.5 fue de 11,1 semanas (IC del 95 %: 8,1-12,1) y 13,1 semanas (IC del 95 %: 12,0-

15,9), respectivamente. La tasa acumulada de MR4 y MR4.5 recuperadas a las 48 semanas tras el reinicio del tratamiento fue del 94,9 % (56/59 pacientes) y del 91,5 % (54/59 pacientes), respectivamente.

La mediana de la estimación de Kaplan-Meier del TFS es de 224 semanas (IC del 95 %: 39,9, NE) (figura 5); 63 de 126 pacientes (50,0 %) no presentaron un evento TFS.

Figure 5 Kaplan-Meier estimate of treatment-free survival after start of TFR (full analysis set)



Población pediátrica

En el principal estudio pediátrico realizado con nilotinib, un total de 58 pacientes de entre 2 y 18 años (25 pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada y 33 pacientes con LMC Ph+ en fase crónica resistente a imatinib/dasatinib o intolerante a imatinib) recibieron tratamiento con nilotinib a una dosis de 230 mg/m² dos veces al día, redondeada a la dosis de 50 mg más cercana (hasta una dosis única máxima de 400 mg). Los datos clave del estudio se resumen en la Tabla 13.

Tabla 13 Resumen de los datos del principal estudio pediátrico realizado con nilotinib

| | LMC-CP Ph+ recién diagnosticada (n = 25) | CML-CP Ph+ resistente o intolerante (n = 33) |
|---|--|--|
| Mediana del tiempo en mes, (rango) | 51,9 (1,4 - 61,2) | 60,5 (0,7 - 63,5) |
| Mediana (rango) de la dosis Intensidad (mg/m ² /día) | 377,0 (149 - 468) | 436,9 (196 - 493) |
| Intensidad relativa de la dosis en comparación con la dosis de 230 mg/m ² dos veces al día Mediana (rango) Número de pacientes >90 % | 82,0 (32-102) 12 (48,0 %) | 95,0 (43-107) 19 (57,6 %) |
| MMR (BCR-ABL/ABL ≤0,1 % IS en 12 ciclos, (95 IC) | 60 %, (38,7, 78,9) | 48,5 %, (30,8, 66,5) |
| MMR en el ciclo 12, (IC del 95 %) | 64,0 %, (42,5, 82,0) | 57,6 %, (39,2, 74,5) |
| MMR por ciclo 66, (IC del 95 %) | 76,0 %, (54,9, 90,6) | 60,6 %, (42,1, 77,1) |
| Mediana del tiempo hasta la (IC del 95 %) | 5,56 (5,52, 10,84) | 2,79 (0,03, 5,75) |
| N.º de pacientes (%) que lo MR4.0 (BCR-ABL/ABL ≤0,01 % IS) en el ciclo 66 | 14 (56,0 %) | 9 (27,3 %) |
| N.º de pacientes (%) que MR4.5 (BCR-ABL/ABL ≤0,0032 % IS) en el ciclo 66 | 11 (44,0 %) | 4 (12,1 %) |
| Pérdida confirmada de MMR entre los pacientes que MMR | 3 de 19 | Ninguno de 20 |
| Mutación emergente durante Tratamiento. | Ninguna | Ninguna |
| Progresión de la enfermedad tratamiento | 1 paciente coincidió temporalmente la definición técnica de progresión a AP/BC * | 1 paciente progresó a AP/BC después de 10,1 meses de tratamiento |
| Supervivencia global N.º de eventos Muerte durante el seguimiento | 0 3 (12 %) No estimable | 0 1 (3 %) No estimable |

* Un paciente cumplió temporalmente la definición técnica de progresión a AP/BC (debido al aumento del recuento de basófilos), un mes después del inicio del tratamiento con nilotinib (con una interrupción temporal del tratamiento de 13 días durante el primer ciclo). El paciente

permaneció en el estudio, volvió a la CP y alcanzó la CHR y la CCyR tras 6 ciclos de tratamiento con nilotinib.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Absorción

Las concentraciones máximas de nilotinib se alcanzan 3 horas después de la administración oral. La absorción de nilotinib tras la administración oral fue de aproximadamente el 30 %. No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta de nilotinib. En comparación con una solución oral para beber (pH de 1,2 a 1,3), la biodisponibilidad relativa de la cápsula de nilotinib es de aproximadamente el 50 %. En voluntarios sanos, la C_{max} y el área bajo la curva de concentración sérica en función del tiempo (AUC) del nilotinib aumentan un 112 % y un 82 %, respectivamente, con las condiciones de ayuno cuando el nilotinib se administra con alimentos. La administración de nilotinib 30 minutos o 2 horas después de las comidas aumentó la biodisponibilidad del nilotinib en un 29 % o un 15 %, respectivamente. La absorción de nilotinib (biodisponibilidad relativa) podría reducirse aproximadamente en un 48 % y un 22 % en pacientes con gastrectomía total y gastrectomía parcial, respectivamente.

Distribución

La relación sangre/plasma del nilotinib es de 0,71. La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 98 % según experimentos in vitro.

Biotransformación

Las principales vías metabólicas identificadas en sujetos sanos son la oxidación y la hidroxilación. El nilotinib es el principal componente circulante en el suero. Ninguno de los metabolitos contribuye de manera significativa a la actividad farmacológica del nilotinib. El nilotinib se metaboliza principalmente por el CYP3A4, con una posible contribución menor del CYP2C8.

Eliminación

Tras una dosis única de nilotinib radiomarcado en sujetos sanos, más del 90 % de la dosis se eliminó en un plazo de 7 días, principalmente en las heces (94 % de la dosis). El nilotinib inalterado representó el 69 % de la dosis.

La vida media de eliminación aparente estimada a partir de la farmacocinética de dosis múltiples con administración diaria fue de aproximadamente 17 horas. La variabilidad entre pacientes en la farmacocinética del nilotinib fue de moderada a alta.

Linealidad/no linealidad

La exposición al nilotinib en estado estacionario fue dependiente de la dosis, con aumentos menos que proporcionales a la dosis en la exposición sistémica a niveles de dosis superiores a 400 mg administrados en una dosis diaria única. La exposición sistémica diaria al nilotinib con una dosis de 400 mg dos veces al día en estado estacionario fue un 35 % mayor que con una dosis de 800 mg una vez al día. La exposición sistémica (AUC) al nilotinib en estado estacionario con una dosis de 400 mg dos veces al día fue aproximadamente un 13,4 % mayor que con una dosis de 300 mg dos veces al día. Las concentraciones medias mínimas y máximas de nilotinib durante 12 meses fueron aproximadamente un 15,7 % y un 14,8 % más altas tras una dosis de 400 mg dos veces al día en comparación con 300 mg dos veces al día. No se observó un aumento relevante de la exposición al nilotinib cuando la dosis se incrementó de 400 mg dos veces al día a 600 mg dos veces al día.

Las condiciones de estado estacionario se alcanzaron esencialmente al octavo día. El aumento de la exposición sérica al nilotinib entre la primera dosis y el estado estacionario fue aproximadamente 2 veces mayor con la dosis diaria y 3,8 veces mayor con la dosis dos veces al día.

Estudios de biodisponibilidad/bioequivalencia

La administración de una dosis única de 400 mg de nilotinib, utilizando 2 cápsulas duras de 200 mg, cuyo contenido se dispersó en una cucharadita de compota de manzana, demostró

ser bioequivalente a la administración de una dosis única de 2 cápsulas duras intactas de 200mg.

Población pediátrica

Tras la administración de nilotinib en pacientes pediátricos a una dosis de 230 mg/m² dos veces al día, redondeada a la dosis más cercana de 50 mg (hasta una dosis única máxima de 400 mg), se observó que la exposición en estado estacionario y el aclaramiento de nilotinib eran similares (dentro de un margen de 2 veces) a los de los pacientes adultos tratados con 400 mg dos veces al día. La exposición farmacocinética al nilotinib tras una dosis única o múltiples dosis pareció ser comparable entre los pacientes pediátricos de 2 a <10 años y de ≥10 a <18 años.

Datos de seguridad preclínicos

El nilotinib se ha evaluado en estudios de farmacología de seguridad, toxicidad por dosis repetidas, genotoxicidad, toxicidad reproductiva, fototoxicidad y carcinogenicidad (ratas y ratones).

Estudios de farmacología de seguridad

El nilotinib no tuvo efectos sobre el SNC ni sobre las funciones respiratorias. Los estudios de seguridad cardíaca *in vitro* demostraron una señal preclínica de prolongación del intervalo QT, basada en el bloqueo de las corrientes hERG y la prolongación de la duración del potencial de acción en corazones aislados de conejo por el nilotinib. No se observaron efectos en las mediciones del ECG en perros o monos tratados durante un máximo de 39 semanas, ni en un estudio especial de telemetría en perros.

Estudios de toxicidad por dosis repetidas

Los estudios de toxicidad por dosis repetidas en perros de hasta 4 semanas de duración y en monos *cynomolgus* de hasta 9 meses de duración revelaron que el hígado era el órgano diana principal de la toxicidad del nilotinib. Las alteraciones incluyeron un aumento de la actividad de la alanina aminotransferasa y la fosfatasa alcalina, así como hallazgos histopatológicos (principalmente hiperplasia/hipertrofia de las células sinusoidales o de Kupffer, hiperplasia de los conductos biliares y fibrosis periportal). En general, los cambios en la química clínica fueron totalmente reversibles tras un periodo de recuperación de cuatro semanas y las alteraciones histológicas mostraron una reversibilidad parcial. Las exposiciones a los niveles de dosis más bajos en los que se observaron efectos hepáticos fueron inferiores a la exposición en humanos con una dosis de 800 mg/día. Solo se observaron alteraciones hepáticas leves en ratones o ratas es tratados durante un máximo de 26 semanas. Se observaron aumentos principalmente reversibles de los niveles de colesterol en ratas, perros y monos.

Estudios de genotoxicidad

Los estudios de genotoxicidad en sistemas bacterianos *in vitro* y en sistemas mamíferos *in vitro* e *in vivo* con y sin activación metabólica no revelaron ninguna evidencia de potencial mutagénico del nilotinib.

Estudios de carcinogenicidad

En el estudio de carcinogenicidad en ratas de 2 años, el principal órgano diana de las lesiones no neoplásicas fue el útero (dilatación, ectasia vascular, hiperplasia de células endoteliales, inflamación y/o hiperplasia epitelial). No se observaron indicios de carcinogenicidad tras la administración de nilotinib en dosis de 5, 15 y 40 mg/kg/día. Las exposiciones (en términos de AUC) a la dosis más alta representaron aproximadamente entre 2 y 3 veces la exposición diaria en estado estacionario en humanos (basada en el AUC) al nilotinib en una dosis de 800 mg/día.

En el estudio de carcinogenicidad en ratones Tg.rasH2 de 26 semanas, en el que se administró nilotinib a dosis de 30, 100 y 300 mg/kg/día, se detectaron papilomas/carcinomas cutáneos a la dosis de 300 mg/kg, lo que representa aproximadamente entre 30 y 40 veces (según el AUC) la exposición humana a la dosis máxima aprobada de 800 mg/día (administrada en dosis de 400 mg dos veces al día). El nivel sin efecto observado para las lesiones neoplásicas cutáneas fue de 100 mg/kg/día, lo que representa aproximadamente entre 10 y 20 veces la exposición humana a la dosis máxima aprobada de 800 mg/día

(administrada en dosis de 400 mg dos veces al día). Los principales órganos diana de las lesiones no neoplásicas fueron la piel (hiperplasia epidérmica), los dientes en crecimiento (degeneración/atrofia del órgano del esmalte de los incisivos superiores e inflamación de la encía/epitelio odontogénico de los incisivos) y el timo (aumento de la incidencia y/o gravedad de la disminución de linfocitos).

Estudios de toxicidad reproductiva y fertilidad

El nilotinib no indujo teratogenicidad, pero sí mostró embriotoxicidad y fetotoxicidad en dosis que también mostraron toxicidad materna. Se observó un aumento de la pérdida pos implantación tanto en el estudio de fertilidad, en el que se trató a machos y hembras, como en el estudio de embriotoxicidad, en el que se trató a hembras. En los estudios de embriotoxicidad se observaron efectos letales para el embrión y efectos fetales (principalmente disminución del peso fetal, fusión prematura de los huesos faciales [maxilar/zigomático fusionados] y variaciones viscerales y esqueléticas) en ratas, y un aumento de la reabsorción de fetos y variaciones esqueléticas en conejos. En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal en ratas, la exposición materna al nilotinib provocó una reducción del peso corporal de las crías, con cambios asociados en los parámetros de desarrollo físico, así como una reducción de los índices de apareamiento y fertilidad en la descendencia. La exposición al nilotinib en hembras a niveles sin efectos adversos observados fue, en general, inferior o igual a la de los seres humanos a 800 mg/día.

No se observaron efectos sobre el recuento/motilidad de los espermatozoides ni sobre la fertilidad en ratas macho y hembra hasta la dosis más alta probada, aproximadamente 5 veces la dosis recomendada para humanos.

Estudios con animales jóvenes

En un estudio sobre el desarrollo juvenil, se administró nilotinib por sonda oral a ratas jóvenes desde la primera semana después del parto hasta la edad adulta temprana (70 días después del parto) en dosis de 2, 6 y 20 mg/kg/día. Además de los parámetros estándar del estudio, se realizaron evaluaciones de los hitos del desarrollo, los efectos sobre el SNC, el apareamiento y la fertilidad. Basándose en la reducción del peso corporal en ambos sexos y en el retraso de la separación prepucial en los machos (que puede estar asociado a la reducción de peso), se consideró que el nivel sin efecto observable en ratas jóvenes era de 6 mg/kg/día. Los animales jóvenes no mostraron una mayor sensibilidad al nilotinib en comparación con los adultos. Además, el perfil de toxicidad en ratas jóvenes fue comparable al observado en ratas adultas.

Estudios de fototoxicidad

Se ha demostrado que el nilotinib absorbe la luz en el rango UV-B y UV-A, se distribuye en la piel y muestra un potencial fototóxico *in vitro*, pero no se han observado efectos *in vivo*. Por lo tanto, se considera muy bajo el riesgo de que el nilotinib provoque fotosensibilización en los pacientes.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 20 de enero de 2026