

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	TASIGNA® 150 mg (Nilotinib)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Cápsula
<b>Fortaleza:</b>	150 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 7 blísteres de PVC-PDVC (Duplex)/AL con 4 cápsulas cada uno. Estuche por 7 blísteres de PA-AL-PVC/AL con 4 cápsulas cada uno.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	NOVARTIS PHARMA SCHWEIZ AG, Risch, Suiza. 1. NOVARTIS PHARMA STEIN AG, Stein, Suiza. Producto terminado.
<b>Fabricante, país:</b>	2. LEK D.D, PE PROIZVODNJA LENDAVAL, Lendava, Eslovenia. Acondicionador primario y secundario.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-12-163-L01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	26 de noviembre de 2012
<b>Composición:</b>	
Cada cápsula contiene:	
Nilotinib (eq a. 165,45 mg de clorhidrato de nilotinib monohidratado)	150,0 mg
Lactosa monohidratada	117,08 mg
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30°C. Protéjase de la humedad.

### Indicaciones terapéuticas:

Tasigna en cápsulas duras está indicado para el:

Tratamiento de pacientes adultos con leucemia mielógena crónica con cromosoma Filadelfia positivo (LMC Ph+) en fase crónica recién diagnosticada. Los pacientes que han recibido tratamiento con Tasigna durante por lo menos 3 años y han logrado una respuesta molecular pronunciada («profunda») y sostenida pueden ser aptos para la retirada del tratamiento (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y ESTUDIOS CLÍNICOS).

Tratamiento de la LMC Ph+ en fase crónica o acelerada en pacientes adultos que son resistentes o intolerantes por lo menos a un tratamiento previo, incluido el tratamiento con imatinib. Los pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que después de haber recibido un tratamiento previo con imatinib pasaron a recibir Tasigna durante por lo menos 3 años y lograron una respuesta molecular pronunciada y sostenida pueden ser aptos para la retirada

del tratamiento (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y ESTUDIOS CLÍNICOS).

Tratamiento de pacientes pediátricos con leucemia mielógena crónica con cromosoma Filadelfia positivo (LMC Ph+) en fase crónica recién diagnosticada.

Tratamiento de pacientes pediátricos con LMC Ph+ en fase crónica que son resistentes o intolerantes a un tratamiento previo, incluido el tratamiento con imatinib.

#### **Contraindicaciones:**

Tasigna está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad conocida al nilotinib o a cualquiera de los excipientes.

#### **Precauciones:**

Ver Advertencias.

#### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

##### Mielosupresión

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

##### Prolongación del intervalo QT

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

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

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

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

Puede producirse una prolongación clínicamente significativa del intervalo QT cuando Tasigna se administra inadecuadamente con alimentos o con inhibidores potentes de la CYP3A4 o con medicamentos que se sabe que pueden prolongar dicho intervalo; por consiguiente, debe evitarse la administración simultánea con TASIGNA (véase, en el

apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, el epígrafe «Efecto de los alimentos», y véase asimismo el apartado INTERACCIONES).

La presencia de hipopotasemia o hipomagnesemia puede aumentar las probabilidades de que los pacientes padezcan prolongaciones del intervalo QT (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Tasigna debe utilizarse con cuidado en los pacientes que presenten una prolongación del intervalo QTc o corran un riesgo importante de presentarla, como son aquellos:

Con síndrome de intervalo QT largo;

Con cardiopatías no controladas o importantes, tales como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho inestable o bradicardia clínicamente significativa.

#### Muerte súbita

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

#### Eventos cardiovasculares

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

#### Retención de líquido

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

#### Reactivación de la hepatitis B

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

hepatitis fulminante que requirió un trasplante de hígado o tuvo un desenlace mortal (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

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

Monitorización especial de los pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica que han logrado una respuesta molecular pronunciada y sostenida

Requisitos para la retirada del tratamiento

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

Monitorización de los pacientes que han suspendido la terapia

La monitorización de las concentraciones de transcritos BCR-ABL en los pacientes aptos para la retirada del tratamiento se hará con una prueba diagnóstica cuantitativa validada a fin de determinar el grado de respuesta con una sensibilidad de por lo menos una RM4.5. Es necesario determinar las concentraciones de transcritos BCR-ABL antes y durante el período de retirada de la terapia (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN Y ESTUDIOS CLÍNICOS).

La pérdida de la RMI o la pérdida confirmada de la RM4.0 (2 determinaciones sucesivas efectuadas dejando transcurrir al menos 4 semanas entre ambas confirman dicha pérdida) desencadenará la reanudación del tratamiento en las 4 semanas siguientes al momento en que ocurrió la pérdida de la remisión. Se requiere una monitorización frecuente de las concentraciones de transcritos BCR-ABL y del hemograma completo (incluida la fórmula leucocitaria) para detectar la posible pérdida de la remisión (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN Y ESTUDIOS CLÍNICOS). Los pacientes que no alcancen la RMI después de 3 meses tras la reanudación del tratamiento deben someterse a pruebas de detección de mutaciones que afectan el dominio cinásico de la proteína BCR-ABL.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento prolongado con Tassigna en niños y adolescentes.

Pruebas de laboratorio y vigilancia

Lípidos sanguíneos

En un estudio de fase III llevado a cabo en pacientes con LMC recién diagnosticada, el 1,1% de los pacientes tratados con 400 mg de nilotinib dos veces al día tenían elevaciones de grado 3 o 4 del colesterol total; sin embargo, no se observaron elevaciones de grado 3 o 4 en el grupo que recibió la dosis de 300 mg dos veces al día (véase el apartado

REACCIONES ADVERSAS). Se recomienda determinar el lipidograma antes de iniciar el tratamiento con Tassigna, y evaluarlo de nuevo a los 3 y a los 6 meses de iniciar este, y luego al menos una vez por año durante el tratamiento prolongado (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN). Si es necesario administrar un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa (es decir, un hipolipemiante), consulte el apartado INTERACCIONES antes de iniciar este tratamiento, pues algunos inhibidores de la HMG-CoA-reductasa se metabolizan por la vía de la CYP3A4.

#### Glucemia

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

#### Interacciones

No se debe administrar Tassigna con inhibidores potentes de la CYP3A4 ni con fármacos capaces de prolongar el intervalo QT, como los antiarrítmicos (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN e INTERACCIONES). Si fuera necesario administrar alguno de esos fármacos, se recomienda interrumpir antes el tratamiento con Tassigna, siempre temporalmente dicho tratamiento, está indicado vigilar estrechamente al paciente por si se prolonga el intervalo QT (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN, INTERACCIONES y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

La coadministración de Tassigna con inductores potentes de la CYP3A4 probablemente reduzca la exposición al nilotinib en grado clínicamente significativo. Por lo tanto, en los pacientes tratados con Tassigna debe optarse por la utilización simultánea de otros agentes terapéuticos

#### Efecto de los alimentos

Los alimentos aumentan la biodisponibilidad del nilotinib. Tassigna no debe administrarse con alimentos (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN e INTERACCIONES) y debe tomarse 2 horas después de la ingestión de los mismos. No se deben tomar alimentos hasta que pase por lo menos una hora después de cada dosis.

Debe evitarse siempre el consumo de jugo de pomelo (toronja) y de otros alimentos que inhiben la CYP3A4. on menor capacidad inductora de la CYP3A4 (véase el apartado INTERACCIONES).

#### Disfunción hepática

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

#### Lipasa sérica

Se han observado elevaciones de la lipasa sérica. Se recomienda cautela en los pacientes con antecedentes de pancreatitis. Si el aumento de la lipasa se acompaña de síntomas abdominales, es preciso interrumpir la administración del nilotinib y tomar las medidas diagnósticas pertinentes para descartar una pancreatitis (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

#### Gastrectomía total

La biodisponibilidad del nilotinib puede disminuir en los pacientes que han sido sometidos a una gastrectomía total (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA), los cuales deben ser objeto de un seguimiento más frecuente.

#### Síndrome de lisis tumoral

Se han descrito casos de síndrome de lisis tumoral en pacientes tratados con Tasigna. El apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN contiene recomendaciones para vigilar la aparición de este trastorno.

### **Efectos indeseables:**

#### Resumen del perfil toxicológico

El perfil toxicológico del nilotinib que se describe a continuación se basa en datos de pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada que participaron en un ensayo aleatorizado de fase III comparativo con tratamiento activo y sin enmascaramiento, y de pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica o acelerada, resistentes o intolerantes, que sirvieron de base para definir las indicaciones enumeradas (véanse la Tabla 3 y el apartado INDICACIONES). También se suministran los datos toxicológicos de dos estudios de retirada del tratamiento con Tasigna en pacientes adultos y de un estudio de fase III en pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica que no respondían satisfactoriamente al imatinib.

#### En pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada

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

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

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

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

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

Entre las reacciones adversas hematológicas que afectaron al grupo tratado con 300 mg de nilotinib dos veces al día figuraba la mielosupresión: trombocitopenia (18%), neutropenia (15%) y anemia (8%). Las reacciones adversas bioquímicas fueron: aumento de la alanina-transaminasa (24%), hiperbilirrubinemia (16%), aumento de la aspartato-transaminasa (12%), aumento de la lipasa (11%), aumento de la bilirrubina sanguínea (10%), hiperglucemia (4%), hipercolesterolemia (3%) e hipertrigliceridemia (<1%). Las anomalías analíticas de grado 3 o 4 figuran en la Tabla 5.

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

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

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

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

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

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

Las reacciones adversas hematológicas comprenden la mielosupresión: trombocitopenia (31%), neutropenia (17%) y anemia (14%). Las anomalías analíticas de grado 3 o 4 figuran en la Tabla 5.

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

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

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

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

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

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

#### Reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia

En la Tabla 3 se muestran las reacciones adversas no hematológicas (excluidas las anomalías analíticas) que se notificaron, como mínimo, en un 5% de los pacientes adultos tratados con Tasigna en los estudios clínicos que sirvieron de base para definir las indicaciones enumeradas. Están clasificadas según su frecuencia y las más frecuentes figuran en primer lugar. Dentro de cada grupo de frecuencia se citan por orden decreciente de gravedad. Además, la asignación de cada reacción adversa a una categoría de frecuencia se basa en la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ) o frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ). La frecuencia se basa en la más elevada que se haya registrado en cualquier grupo tratado con Tasigna en ambos estudios, usando porcentajes con una precisión de un decimal.

**Tabla 3 Reacciones adversas no hematológicas notificadas con mayor frecuencia ( $\geq 5\%$  en cualquier grupo tratado con Tasigna)**

			LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada						LMC Ph+ en fase crónica o aceleradas resistentes o intolerantes		
			Análisis al cabo de 60 meses						Análisis al cabo de 24 meses		
			Tasigna 300 mg dos veces al día	Tasigna 400 mg dos veces al día	Imatinib 400 mg una vez al día	Tasigna 300 mg dos veces al día	Tasigna 400 mg dos veces al día	Imatinib 400 mg una vez al día	Tasigna 400 mg dos veces al día		
			TODOS LOS GRADOS (%)			GRADO 3 o 4 (%)			TODOS LOS GRADOS (%)	GRADO 3 o 4 (%)	LMC-FC Grado 3 o 4 (%)
Clase de órgano, aparato o sistema	Frecuencia	Reacción adversa	N = 279 %	N = 277 %	N = 280 %	N = 279 %	N = 277 %	N = 280 %	N = 458 %	N = 458 %	N = 321 %
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Disminución del apetito <sup>1</sup>	4	4	3	0	0	0	8	<1	<1
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Cefalea	16	22	10	2	1	<1	15	1	2
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Náuseas	14	21	35	<1	1	<1	20	<1	<1
	Muy frecuente	Estreñimiento	10	7	3	0	<1	0	12	<1	<1
	Muy frecuente	Diarrea	9	7	31	<1	0	3	11	2	2
	Muy frecuente	Vómitos	6	9	19	0	1	0	10	<1	<1
	Muy frecuente	Dolor en la parte alta del abdomen	10	9	8	1	0	<1	5	<1	<1
	Frecuente	Dolor abdominal	6	6	4	0	<1	0	6	<1	<1
	Frecuente	Dispepsia	5	5	6	0	<1	0	3	0	0
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Muy frecuente	Exantema	33	39	14	<1	3	2	28	1	2
	Muy frecuente	Prurito	18	16	5	<1	<1	0	24	<1	<1
	Muy frecuente	Alopecia	10	14	6	0	0	0	9	0	0

			LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada						LMC Ph+ en fase crónica o acelerada resistentes o intolerantes		
			Análisis al cabo de 60 meses						Análisis al cabo de 24 meses		
			Tasigna 300 mg dos veces al día	Tasigna 400 mg dos veces al día	Imatinib 400 mg una vez al día	Tasigna 300 mg dos veces al día	Tasigna 400 mg dos veces al día	Imatinib 400 mg una vez al día	Tasigna 400 mg dos veces al día		
			TODOS LOS GRADOS (%)			GRADO 3 o 4 (%)			TODOS LOS GRADOS (%)	GRADO 3 o 4 (%)	LMC-FC Grado 3 o 4 (%)
Clase de órgano, aparato o sistema	Frecuencia	Reacción adversa	N = 279 %	N = 277 %	N = 280 %	N = 279 %	N = 277 %	N = 280 %	N = 458 %	N = 458 %	N = 321 %
	Muy frecuente	Piel seca	10	12	5	0	0	0	5	0	0
	Frecuente	Entema	3	6	3	0	0	0	5	<1	<1

			LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada						LMC Ph+ en fase crónica o acelerada resistentes o intolerantes		
			Análisis al cabo de 60 meses						Análisis al cabo de 24 meses		
			Tasigna 300 mg dos veces al día	Tasigna 400 mg dos veces al día	Imatinib 400 mg una vez al día	Tasigna 300 mg dos veces al día	Tasigna 400 mg dos veces al día	Imatinib 400 mg una vez al día	Tasigna 400 mg dos veces al día		
			TODOS LOS GRADOS (%)			GRADO 3 o 4 (%)			TODOS LOS GRADOS (%)	GRADO 3 o 4 (%)	LMC-FC Grado 3 o 4 (%)
Clase de órgano, aparato o sistema	Frecuencia	Reacción adversa	N = 279 %	N = 277 %	N = 280 %	N = 279 %	N = 277 %	N = 280 %	N = 458 %	N = 458 %	N = 321 %
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	Muy frecuente	Mialgias	10	12	13	<1	<1	<1	10	<1	<1
	Muy frecuente	Artralgias	8	10	8	<1	0	<1	7	<1	1
	Frecuente	Espasmos musculares	9	9	30	0	<1	1	8	<1	<1
	Frecuente	Dolor óseo	4	5	4	0	<1	<1	6	<1	<1
	Frecuente	Dolor en las extremidades	5	3	8	<1	<1	<1	5	<1	<1
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Muy frecuente	Cansancio	12	11	13	0	<1	1	17	1	1
	Frecuente	Astenia	9	5	9	<1	<1	0	6	0	0
	Frecuente	Edema periférico	5	7	18	<1	0	0	6	0	0

<sup>1</sup> También incluye el término preferido anorexia.

Los porcentajes se han redondeado al número entero correspondiente para su presentación en esta tabla. No obstante, se utilizan porcentajes con precisión de una cifra decimal para identificar los términos aparecen con una frecuencia de al menos el 5% y clasificar los términos según las categorías de frecuencia.

### Datos adicionales procedentes de los ensayos clínicos

Las reacciones adversas que se enumeran en este apartado se notificaron con una frecuencia inferior al 5% en los pacientes adultos de los ensayos clínicos de Tasigna (que sirvieron de base para definir las indicaciones enumeradas) que recibieron las dosis recomendadas (frecuentes:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ; infrecuentes:  $> 1/1000$  a  $< 1/100$ ; los eventos aislados se consideran de «frecuencia desconocida») (Tabla 4). En el caso de las anomalías analíticas, se incluyen también los eventos muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ) que no figuran en la Tabla 3. Estas reacciones adversas, que se han incluido según su importancia clínica y se han clasificado por orden decreciente de gravedad en cada categoría, proceden de dos ensayos clínicos: 1) Análisis realizado al cabo de 60 meses en una población de pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada y 2) Análisis realizado al cabo de 24 meses en una población de pacientes con LMC Ph+ en fase crónica o acelerada, resistentes o intolerantes.

**Tabla 4 Reacciones adversas notificadas en estudios clínicos en pacientes adultos**

---

<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Frecuentes:	Foliculitis, infección de las vías respiratorias altas (incluye faringitis, rinofaringitis, rinitis)
Infrecuentes:	Neumonía, bronquitis, infección de las vías urinarias, infección por el virus del herpes, candidiasis (incluye candidiasis oral), gastroenteritis
De frecuencia desconocida:	Septicemia, absceso subcutáneo, absceso anal, forúnculo, tiña del pie, reactivación de la hepatitis B

---

<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas</b>	
Frecuentes:	Papiloma cutáneo
De frecuencia desconocida:	Papiloma oral, paraproteinemia

---

<b>Trastornos de la sangre y el sistema linfático</b>	
Frecuentes:	Leucopenia, eosinofilia, neutropenia febril, pancitopenia, linfocitopenia
De frecuencia desconocida:	Trombocitopenia, leucocitosis

---

<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>	
De frecuencia desconocida:	Hipersensibilidad

---

<b>Trastornos endocrinos</b>	
Infrecuentes:	Hipertiroidismo, hipotiroidismo
De frecuencia desconocida:	Hiperparatiroidismo secundario, tiroiditis

---

<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Muy frecuentes:	Hipofosfatemia (incluye disminución del fósforo sanguíneo)
Frecuentes:	Desequilibrio electrolítico (incluye hipomagnesemia, hiperpotasemia, hipopotasemia, hiponatremia, hipocalcemia, hipercalcemia, hiperfosfatemia), diabetes mellitus, hiperglucemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia
Infrecuentes:	Gota, deshidratación, aumento del apetito, dislipidemia
De frecuencia desconocida:	Hiperuricemia, hipoglucemia

---

<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuentes:	Mareo, neuropatía periférica, hipoestesia, parestesias
Infrecuentes:	Hemorragia intracraneal, accidente cerebrovascular isquémico, accidente isquémico transitorio, infarto cerebral, migraña (jaqueca), pérdida de conciencia (incluye el síncope), temblor, trastorno de la atención, hiperestesia
De frecuencia desconocida:	Accidente cerebrovascular, estenosis de la arteria basilar, edema cerebral, neuritis óptica, letargia, disestesia, síndrome de las piernas inquietas
<b>Trastornos oculares</b>	
Frecuentes:	Hemorragia ocular, edema periorbitario, prurito ocular, conjuntivitis, sequedad ocular (incluye xeroftalmia)
Infrecuentes:	Disfunción visual, visión borrosa, disminución de la agudeza visual, edema palpebral, fotopsias, hiperemia (escleral, conjuntival, ocular), irritación ocular, hemorragia conjuntival
De frecuencia desconocida:	Papiledema, diplopía, fotofobia, hinchazón ocular, blefaritis, dolor ocular, coriorretinopatía, conjuntivitis alérgica, enfermedad de la superficie ocular
<b>Trastornos del oído y el laberinto</b>	
Frecuentes:	Vértigo
De frecuencia desconocida:	Deficiencia auditiva, dolor de oído, acúfenos
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Frecuentes:	Angina de pecho, arritmia (incluye bloqueo auriculoventricular, aleteo cardíaco, extrasístoles, fibrilación auricular, taquicardia, bradicardia), palpitaciones, prolongación del intervalo electrocardiográfico QT
Infrecuentes:	Insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, coronariopatía, soplo cardíaco, derrame pericárdico, cianosis
De frecuencia desconocida:	Disfunción ventricular, pericarditis, disminución de la fracción de expulsión

Frecuentes:	Alteración de la función hepática
Infrecuentes:	Hepatotoxicidad, hepatitis tóxica, ictericia
De frecuencia desconocida:	Colestasis, hepatomegalia
<b>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</b>	
Frecuentes:	Sudores nocturnos, eccema, urticaria, hiperhidrosis, contusión, acné, dermatitis (incluye la alérgica, la exfoliativa y la acneiforme)
Infrecuentes:	Exantema exfoliativo, erupción medicamentosa, dolor cutáneo, equimosis, tumefacción facial
De frecuencia desconocida:	Psoriasis, eritema multiforme, eritema nudoso, úlcera cutánea, síndrome de eritrodismestesia palmoplantar, petequias, fotosensibilidad, ampolla, quiste cutáneo, hiperplasia sebácea, atrofia cutánea, cambio de color de la piel, exfoliación cutánea, hiperpigmentación cutánea, hipertrofia cutánea, hiperqueratosis
<b>Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo</b>	
Frecuentes:	Dolor torácico osteomuscular, dolor osteomuscular, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor en fosa lumbar, debilidad muscular
Infrecuentes:	Rigidez osteomuscular, hinchazón articular
De frecuencia desconocida:	Artritis
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Frecuentes:	Polaquiuria
Infrecuentes:	Disuria, micción imperiosa, nicturia
De frecuencia desconocida:	Insuficiencia renal, hematuria, incontinencia urinaria, cromaturia
<b>Trastornos del aparato reproductor y de las mamas</b>	
Infrecuentes:	Mastodinia, ginecomastia, disfunción eréctil
De frecuencia desconocida:	Induración mamaria, menorragia, tumefacción del pezón
<b>Trastornos vasculares</b>	
Frecuentes:	Hipertensión arterial, crisis vasomotoras
Infrecuentes:	Crisis hipertensiva, arteriopatía oclusiva periférica, claudicación intermitente, estenosis arterial en extremidades, hematoma, arteriosclerosis
De frecuencia desconocida:	Choque hemorrágico, hipotensión arterial, trombosis, estenosis arterial periférica
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>	
Frecuentes:	Disnea, disnea de esfuerzo, epistaxis, tos, disfonía
Infrecuentes:	Edema pulmonar, derrame pleural, neumopatía intersticial, dolor pleurítico, pleuresía, dolor faringolaríngeo, irritación de la garganta
De frecuencia desconocida:	Hipertensión pulmonar, sibilancias, dolor bucofaríngeo
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuentes:	Pancreatitis, molestias abdominales, distensión abdominal, dispepsia, disgeusia, flatulencia
Infrecuentes:	Hemorragia gastrointestinal, melena, úlceras bucales, reflujo gastroesofágico, estomatitis, dolor esofágico, xerostomía, gastritis, sensibilidad dental
De frecuencia desconocida:	Úlcera gastrointestinal perforada, hemorragia retroperitoneal, hematemesis, úlcera gástrica, esofagitis ulcerosa, subileo, enterocolitis, hemorroides, hernia de hiato, rectorragia, gingivitis
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Muy frecuentes:	Hiperbilirrubinemia (incluye aumento de la bilirrubina sanguínea)

Frecuentes:	Alteración de la función hepática
Infrecuentes:	Hepatotoxicidad, hepatitis tóxica, ictericia
De frecuencia desconocida:	Colestasis, hepatomegalia
<b>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</b>	
Frecuentes:	Sudores nocturnos, eccema, urticaria, hiperhidrosis, contusión, acné, dermatitis (incluye la alérgica, la exfoliativa y la acneiforme)
Infrecuentes:	Exantema exfoliativo, erupción medicamentosa, dolor cutáneo, equimosis, tumefacción facial
De frecuencia desconocida:	Psoriasis, eritema multiforme, eritema nudoso, úlcera cutánea, síndrome de eritrodismestesia palmoplantar, petequias, fotosensibilidad, ampolla, quiste cutáneo, hiperplasia sebácea, atrofia cutánea, cambio de color de la piel, exfoliación cutánea, hiperpigmentación cutánea, hipertrofia cutánea, hiperqueratosis
<b>Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo</b>	
Frecuentes:	Dolor torácico osteomuscular, dolor osteomuscular, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor en fosa lumbar, debilidad muscular
Infrecuentes:	Rigidez osteomuscular, hinchazón articular
De frecuencia desconocida:	Artritis
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Frecuentes:	Polaquiuria
Infrecuentes:	Disuria, micción imperiosa, nicturia
De frecuencia desconocida:	Insuficiencia renal, hematuria, incontinencia urinaria, cromaturia
<b>Trastornos del aparato reproductor y de las mamas</b>	
Infrecuentes:	Mastodinia, ginecomastia, disfunción eréctil
De frecuencia desconocida:	Induración mamaria, menorragia, tumefacción del pezón
<b>Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración</b>	
Frecuentes:	Pirexia, dolor torácico (incluye dolor torácico no cardíaco), dolor, malestar torácico, malestar
Infrecuentes:	Edema facial, edema de estasis, enfermedad seudogripal, escalofríos, sensación de cambio de temperatura corporal (incluye sensación de calor, sensación de frío)
De frecuencia desconocida:	Edema localizado
<b>Pruebas complementarias</b>	
Muy frecuentes:	Aumento de la alanina-transaminasa, aumento de la aspartato-transaminasa, aumento de la lipasa, aumento del colesterol lipoproteínico (incluye el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad y el de las lipoproteínas de alta densidad), aumento del colesterol total, aumento de los triglicéridos sanguíneos
Frecuentes:	Disminución de la hemoglobina, aumento de la amilasa sanguínea, aumento de la $\gamma$ -glutamyltransferasa, aumento de la creatina-cinasa sanguínea, aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea, aumento de la insulina sanguínea, pérdida de peso, aumento de peso, disminución de las globulinas
Infrecuentes:	Aumento de la lactato-deshidrogenasa sanguínea, aumento de la urea sanguínea
De frecuencia desconocida:	Aumento de la troponina, aumento de la bilirrubina no conjugada sanguínea, disminución de la insulina sanguínea, disminución del péptido C de la insulina, aumento de la hormona paratiroidea sanguínea

#### Anomalías analíticas

En la Tabla 5 se presentan las anomalías clínicamente importantes o severas de los valores de laboratorio hematológicos o bioquímicos habituales en pacientes adultos.

**Tabla 5 Anomalías analíticas de grado 3 o 4**

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

Para la presentación en esta tabla se han utilizado porcentajes con precisión de un decimal y se han redondeado al número entero correspondiente.

\* Parámetro no recopilado.

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

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

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

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

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

Las reacciones adversas siguientes se han descrito desde la comercialización de Tasigna. Proceden de comunicaciones espontáneas de casos, de casos publicados en la literatura específica, de programas de acceso ampliado y de ensayos clínicos distintos de los realizados con miras al registro mundial del producto. Dado que se han notificado de forma

voluntaria en una población cuyo tamaño no se conoce a ciencia cierta, no siempre es posible estimar de forma fidedigna su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al nilotinib (por eso se consideran «de frecuencia desconocida»).

De frecuencia desconocida: síndrome de lisis tumoral.

#### Población pediátrica

La seguridad del nilotinib en los pacientes pediátricos (de 2 a <18 años) con LMC Ph+ en fase crónica ( $n = 69$ ) se investigó en dos estudios (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS). En los pacientes pediátricos, la frecuencia, el tipo y la severidad de las reacciones adversas observadas concordaron en general con lo observado en los adultos. Las excepciones fueron algunas anomalías en los valores de análisis clínicos, en concreto la hiperbilirrubinemia (grado 3 o 4: 13,0%) y el aumento de las transaminasas (AST de grado 3 o 4: 1,4%; ALT de grado 3 o 4: 8,7%), que se notificaron con más frecuencia que en los pacientes adultos. Durante el tratamiento deben vigilarse las cifras de bilirrubina y transaminasas hepáticas (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

#### **Posología y modo de administración:**

Tasigna está disponible en tres dosis farmacéuticas (50 mg, 150 mg y 200 mg).

El tratamiento con Tasigna debe instaurarlo un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con leucemia mielógena crónica.

Si estuviera indicado clínicamente, Tasigna puede administrarse junto con factores de crecimiento hematopoyético, como la eritropoyetina o el G-CSF; asimismo, puede administrarse con hidroxiurea o anagrelida.

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

#### Población destinataria general

##### Posología en los pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada

La dosis recomendada de Tasigna es de 300 mg dos veces al día (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS). El tratamiento debe mantenerse en tanto se siga observando beneficio clínico o hasta que aparezca una toxicidad inaceptable.

Posología en los pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada que han logrado una respuesta molecular pronunciada y sostenida (RM4.5)

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

Los pacientes aptos para la retirada del tratamiento con Tasigna deben ser objeto de una monitorización de la concentración de transcritos BCR-ABL y del hemograma completo (incluida la fórmula leucocitaria) una vez por mes durante un año, cada 6 semanas durante el segundo año y cada 12 semanas de allí en más. La monitorización de las concentraciones de transcritos BCR-ABL se hará con una prueba diagnóstica cuantitativa validada a fin de determinar el grado de respuesta molecular en la Escala Internacional (EI) con una sensibilidad de por lo menos una RM4.5.

En los pacientes que pierdan la RM4.0 pero no la respuesta molecular importante (RMI) durante la fase sin tratamiento, se debe monitorizar la concentración de transcritos BCR-

ABL cada 2 semanas hasta que esta concentración regrese a un valor entre RM4.0 y RM4.5. Los pacientes que mantengan la concentración de BCR-ABL entre la RMI y RM4.0 durante un mínimo de 4 determinaciones consecutivas pueden volver a la pauta de monitorización original.

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

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

La dosis recomendada de Tasigna es de 400 mg dos veces al día (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS). El tratamiento debe mantenerse en tanto se siga observando beneficio clínico o hasta que aparezca una toxicidad inaceptable.

Posología en los pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica que han logrado una respuesta molecular pronunciada y sostenida (RM4.5) con Tasigna después de la terapia previa con imatinib

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

Los pacientes aptos para la retirada del tratamiento con Tasigna deben ser objeto de una monitorización de la concentración de transcritos BCR-ABL y del hemograma completo (incluida la fórmula leucocitaria) una vez por mes durante un año, cada 6 semanas durante el segundo año y cada 12 semanas de allí en más. La monitorización de las concentraciones de transcritos BCR-ABL se hará con una prueba diagnóstica cuantitativa validada a fin de determinar el grado de respuesta molecular en la Escala Internacional (EI) con una sensibilidad de por lo menos una RM4.5.

Los pacientes con pérdida confirmada de la RM4.0 (2 determinaciones sucesivas efectuadas dejando transcurrir al menos 4 semanas entre ambas confirman dicha pérdida) o con pérdida de la RMI deben reanudar el tratamiento en las 4 semanas siguientes al momento en que ocurrió la pérdida de la remisión. La terapia con Tasigna debe reanudarse con una dosis de 300 o 400 mg dos veces al día. Los pacientes que reanuden la terapia con TASIGNA deben ser objeto de una monitorización mensual de la concentración de transcritos BCR-ABL hasta que se restablezca la RMI previa o la RM4.0 (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y ESTUDIOS CLÍNICOS).

Posología en los pacientes pediátricos con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada o con LMC Ph+ en fase crónica resistentes o intolerantes

En los pacientes pediátricos, la dosis se determina caso por caso según la superficie corporal (mg/m<sup>2</sup>). La dosis recomendada de Tasigna es de 230 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día redondeada a los 50 mg más próximos (sin superar los 400 mg en una sola administración; véase la Tabla 1). Para obtener la dosis deseada pueden combinarse cápsulas de Tasigna de diferentes dosis farmacéuticas. El tratamiento debe mantenerse en tanto se siga observando beneficio clínico o hasta que aparezca una toxicidad inaceptable.

No se cuenta con experiencia en el tratamiento de pacientes menores de 2 años.

**Tabla 1** Esquema para la administración pediátrica de 230 mg/m<sup>2</sup> de Tasigna dos veces al día

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

#### Recomendaciones de vigilancia y ajustes de la dosis

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

Se han notificado aumentos en la concentración sérica de colesterol total con la administración de Tasigna (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Se determinará el lipidograma antes de iniciar el tratamiento con Tasigna y se evaluará de nuevo a los 3 y a los 6 meses de iniciar este, y luego al menos una vez por año durante el tratamiento prolongado.

Se han notificado aumentos de la glucemia con la administración de Tasigna (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Se determinará la glucemia antes de iniciar el tratamiento con Tasigna y se harán controles durante este.

Existe la posibilidad de que aparezca un síndrome de lisis tumoral, por lo que se aconseja corregir toda deshidratación clínicamente significativa y tratar las concentraciones elevadas de ácido úrico antes de iniciar la administración de Tasigna (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

Puede que haya que interrumpir transitoriamente el tratamiento con Tasigna o reducir la dosis si aparecen reacciones adversas hematológicas (neutropenia, trombocitopenia) no relacionadas con la leucemia subyacente (véase la Tabla 2).

**Tabla 2 Ajustes de la dosis en caso de neutropenia o trombocitopenia**

<p>Pacientes adultos con:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- LMC en fase crónica recién diagnosticada, tratada con 300 mg dos veces al día.</li> <li>- LMC en fase crónica en pacientes resistentes o intolerantes, tratados con 400 mg dos veces al día.</li> </ul>	<p>CAN* <math>&lt;1 \times 10^9/l</math> y/o cifra de plaquetas <math>&lt;50 \times 10^3/l</math></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Interrumpa la administración de Tasigna y vigile el hemograma.</li> <li>2. Reanude en un plazo de 2 semanas con la dosis previa cuando la CAN sea <math>&gt;1 \times 10^9/l</math> o la cifra de plaquetas <math>&gt;50 \times 10^3/l</math>.</li> <li>3. Si las cifras del hemograma permanecen bajas, puede ser necesario reducir la dosis a 400 mg una vez al día.</li> </ol>
<p>Pacientes adultos con:</p> <p>LMC en fase acelerada en pacientes resistentes o intolerantes, tratados con 400 mg dos veces al día.</p>	<p>CAN* <math>&lt;0,5 \times 10^9/l</math> y/o cifra de plaquetas <math>&lt;10 \times 10^3/l</math></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Interrumpa la administración de Tasigna y vigile el hemograma.</li> <li>2. Reanude en un plazo de 2 semanas con la dosis previa cuando la CAN sea <math>&gt;1,0 \times 10^9/l</math> o la cifra de plaquetas <math>&gt;20 \times 10^3/l</math>.</li> <li>3. Si las cifras del hemograma permanecen bajas, puede ser necesario reducir la dosis a 400 mg una vez al día.</li> </ol>
<p>Pacientes pediátricos con:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- LMC en fase crónica recién diagnosticada, tratada con <math>230 \text{ mg}/\text{m}^2</math> dos veces al día.</li> <li>- LMC en fase crónica en pacientes resistentes o intolerantes, tratados con <math>230 \text{ mg}/\text{m}^2</math> dos veces al día.</li> </ul>	<p>CAN* <math>&lt;1 \times 10^9/l</math> y/o cifra de plaquetas <math>&lt;50 \times 10^3/l</math></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Interrumpa la administración de Tasigna y vigile el hemograma.</li> <li>2. Reanude en un plazo de 2 semanas con la dosis previa cuando la CAN sea <math>&gt;1,5 \times 10^9/l</math> o la cifra de plaquetas <math>&gt;75 \times 10^3/l</math>.</li> <li>3. Si las cifras del hemograma permanecen bajas, puede ser necesario reducir la dosis a <math>230 \text{ mg}/\text{m}^2</math> una vez al día.</li> <li>4. Si el evento aparece después de la reducción posológica, contemple la conveniencia de retirar permanentemente el tratamiento.</li> </ol>

\*CAN = cifra absoluta de neutrófilos

Si aparece una toxicidad no hematológica moderada o severa clínicamente significativa, el tratamiento debe interrumpirse y debe vigilarse al paciente y tratarlo como convenga. Si la dosis anterior era de 300 mg dos veces al día (en el caso de pacientes adultos con LMC en fase crónica recién diagnosticada), de 400 mg dos veces al día (en el caso de pacientes adultos con LMC en fase crónica o acelerada resistentes o intolerantes) o de  $230 \text{ mg}/\text{m}^2$  dos veces al día (en el caso de pacientes pediátricos), una vez resuelta la toxicidad el tratamiento puede reanudarse con dosis de 400 mg una vez al día si se trata de adultos o con dosis de  $230 \text{ mg}/\text{m}^2$  una vez al día si se trata de pacientes pediátricos. Si la dosis anterior era de 400 mg una vez al día (en el caso de pacientes adultos) o de  $230 \text{ mg}/\text{m}^2$  una vez al día (en el caso de pacientes pediátricos), se retirará permanentemente el tratamiento. Si fuera adecuado desde el punto de vista clínico, se intentará reaugmentar la dosis a 300 mg (LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada) o 400 mg (LMC Ph+ en fase crónica o acelerada en pacientes resistentes o intolerantes) dos veces al día en los pacientes adultos, o a  $230 \text{ mg}/\text{m}^2$  dos veces al día si se trata de pacientes pediátricos.

Aumento de la lipasa sérica: si el aumento es de grado 3 o 4, en los pacientes adultos se debe reducir la dosis a 400 mg una vez al día o interrumpir el tratamiento. En los pacientes pediátricos, el tratamiento debe interrumpirse hasta que el evento regrese a grado  $\leq 1$ . En

ese momento, si la dosis anterior era de 230 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día, el tratamiento puede reanudarse con 230 mg/m<sup>2</sup> una vez al día. Si la dosis anterior era de 230 mg/m<sup>2</sup> una vez al día, deberá retirarse permanentemente el tratamiento. Se determinarán las concentraciones séricas de lipasa una vez al mes o cuando esté indicado desde el punto de vista clínico (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS).

Aumento de la bilirrubina y de las transaminasas hepáticas: si el aumento de las concentraciones de bilirrubina o de transaminasas hepáticas es de grado 3 o 4 en pacientes adultos, se debe reducir la dosis a 400 mg una vez al día o interrumpir el tratamiento. En caso de aumento de las concentraciones de bilirrubina de grado  $\geq 2$  o aumento de transaminasas hepáticas de grado  $\geq 3$  en pacientes pediátricos, se debe interrumpir el tratamiento hasta que los valores regresen a un grado  $\leq 1$ . En ese momento, si la dosis anterior era de 230 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día, el tratamiento puede reanudarse con 230 mg/m<sup>2</sup> una vez al día. Si la dosis anterior era de 230 mg/m<sup>2</sup> una vez al día y la recuperación a grado  $\leq 1$  demora más de 28 días, el tratamiento debe retirarse permanentemente. Se determinarán las concentraciones de bilirrubina y de transaminasas hepáticas una vez al mes o cuando esté indicado desde el punto de vista clínico (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

#### Poblaciones especiales

##### Disfunción renal

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

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

##### Disfunción hepática

La disfunción hepática ejerce un efecto limitado sobre la farmacocinética del nilotinib. En los pacientes con disfunción hepática no es necesario ajustar la dosis, pero hay que tratarlos con cautela (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

##### Trastornos cardíacos

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

Se debe tener precaución en los pacientes que presenten trastornos cardíacos de este tipo (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

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

Se han confirmado la seguridad y la eficacia de Tasigna en los pacientes pediátricos con LMC Ph+ en fase crónica de 2 a 18 años de edad (véanse los apartados REACCIONES ADVERSAS, FARMACOLOGÍA CLÍNICA y ESTUDIOS CLÍNICOS). No se cuenta con experiencia en pacientes pediátricos menores de 2 años ni con LMC Ph+ en fase acelerada o crisis blástica.

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

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

##### Modo de administración

Tasigna debe tomarse dos veces al día, a intervalos de 12 horas aproximadamente, y nunca acompañado de alimentos. Las cápsulas deben ingerirse enteras con un poco de agua. No deben consumirse alimentos durante por lo menos dos horas antes y una hora después de cada toma (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES e INTERACCIONES).

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

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

#### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

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

Fármacos que pueden aumentar las concentraciones séricas de nilotinib

En un estudio de fase I del nilotinib administrado con imatinib (un sustrato de la gp-P y la CYP3A4), ambos fármacos ejercieron un leve efecto inhibitorio de la gp-P o la CYP3A4.

Cuando los dos se administraron de forma simultánea, el AUC del imatinib aumentó entre un 18% y un 39%, y la del nilotinib, entre un 18% y un 40%.

La biodisponibilidad del nilotinib en sujetos sanos se triplicó cuando se administró este fármaco junto con ketoconazol, que es un inhibidor potente de la CYP3A4. Por consiguiente, debe evitarse el tratamiento simultáneo con inhibidores potentes de la CYP3A4, como el ketoconazol, el itraconazol, el voriconazol, el ritonavir, la claritromicina y la telitromicina (véanse el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y las ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES relativas a la prolongación del intervalo QT). Se considerará la posibilidad de administrar otros fármacos que inhiban mínimamente la CYP3A4 o no la inhiban en absoluto.

Fármacos que pueden reducir las concentraciones séricas de nilotinib

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

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

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

En un estudio realizado con sujetos sanos, no se observaron variaciones significativas en la farmacocinética del nilotinib cuando se administró una dosis única de 400 mg de Tasigna 10 horas después y 2 horas antes de administrar famotidina. Por lo tanto, cuando sea necesario

el uso simultáneo de un bloqueante H2, este podrá administrarse unas 10 horas antes y unas 2 horas después de la dosis de Tasigna.

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

Fármacos cuya concentración sistémica puede verse alterada por el nilotinib

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

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

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

Antiarrítmicos y otros fármacos que pueden prolongar el intervalo QT

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

Interacciones con los alimentos

La ingestión de nilotinib con alimentos aumenta la absorción y la biodisponibilidad del nilotinib, por lo que se alcanzan concentraciones séricas más altas (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

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

### **Uso en Embarazo y lactancia:**

Embarazo

Resumen de los riesgos

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

usa durante el Tasigna no debe usarse durante el embarazo, salvo en caso de estricta necesidad. Si se usa durante el Mujeres y varones con capacidad de procrear

#### Anticoncepción

##### Mujeres

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

##### Infertilidad

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

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No procede.

#### **Sobredosis:**

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

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

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

ATC: L01XE08

Grupo farmacoterapéutico: L-Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L01-Agentes antineoplásicos, L01X-Otros agentes antineoplásicos, L01XE- Inhibidores directos de la protein-quinasa

##### Modo de acción

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

##### Farmacodinámica

Tasigna tiene efectos escasos o nulos frente a la mayoría de las demás cinasas analizadas, incluida la SRC, salvo las cinasas receptoras PDGFR, KIT, CSF-1R, DDR y Ephrin, a las que inhibe en el intervalo de concentraciones que normalmente se alcanzan tras la administración oral de las dosis terapéuticas recomendadas para el tratamiento de la leucemia mielógena crónica (véase la Tabla 6).

Tabla 6 Perfil anticinásico del nilotinib (fosforilación,  $CI_{50}$  nM)

BCR-ABL	PDGFR	KIT
20	69	210

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

**Absorción**

El nilotinib alcanza su concentración máxima 3 horas después de la administración oral. La absorción del nilotinib tras la administración oral es del 30% aproximadamente. No se ha determinado su biodisponibilidad absoluta. En comparación con una solución bebible (pH = 1,2-1,3), la biodisponibilidad relativa del nilotinib en cápsulas es del 50% aproximadamente. Cuando Tassigna se administra con alimentos a voluntarios sanos, la  $C_{máx}$  y el área bajo la curva de concentraciones séricas de nilotinib en función del tiempo (AUC) aumentan en un 112% y un 82%, respectivamente, en comparación con la administración en ayunas. La administración de Tassigna 30 minutos o 2 horas después de una comida aumentó la biodisponibilidad del nilotinib en un 29% y un 15%, respectivamente (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES e INTERACCIONES). La absorción del nilotinib (biodisponibilidad relativa) puede disminuir alrededor de un 48% en pacientes con gastrectomía total y un 22% en pacientes con gastrectomía parcial.

**Distribución**

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

**Biotransformación y metabolismo**

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

**Eliminación**

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

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

**Linealidad o no linealidad**

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

significativo cuando se aumentó la dosis de 400 mg dos veces al día a 600 mg dos veces al día.

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

#### Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia

Se ha comprobado que una dosis única de 400 mg de nilotinib administrada dispersando el contenido de 2 cápsulas de 200 mg en una cucharadita de puré de manzana es bioequivalente a una dosis única administrada en forma de dos cápsulas intactas de 200 mg.

#### Población pediátrica

Después de la administración de 230 mg/m<sup>2</sup> de nilotinib dos veces al día (redondeada a los 50 mg más próximos, pero sin superar los 400 mg en una sola administración) a pacientes pediátricos, se observó que la exposición y la depuración del nilotinib en el equilibrio son semejantes (diferencias máximas del doble) a las observadas en los pacientes adultos tratados con 400 mg dos veces al día. La exposición farmacocinética al nilotinib después de la administración de dosis únicas o repetidas fue semejante en los pacientes pediátricos de 2 a <10 años y en los de ≥10 a <18 años.

### ESTUDIOS CLÍNICOS

#### LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada

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

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

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

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

#### Respuesta molecular importante (RMI)

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

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

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

Las tasas de RMI al cabo de 12, 24, 36, 48 y 60 meses se presentan en la Tabla 7.

**Tabla 7 Tasa de RMI**

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

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

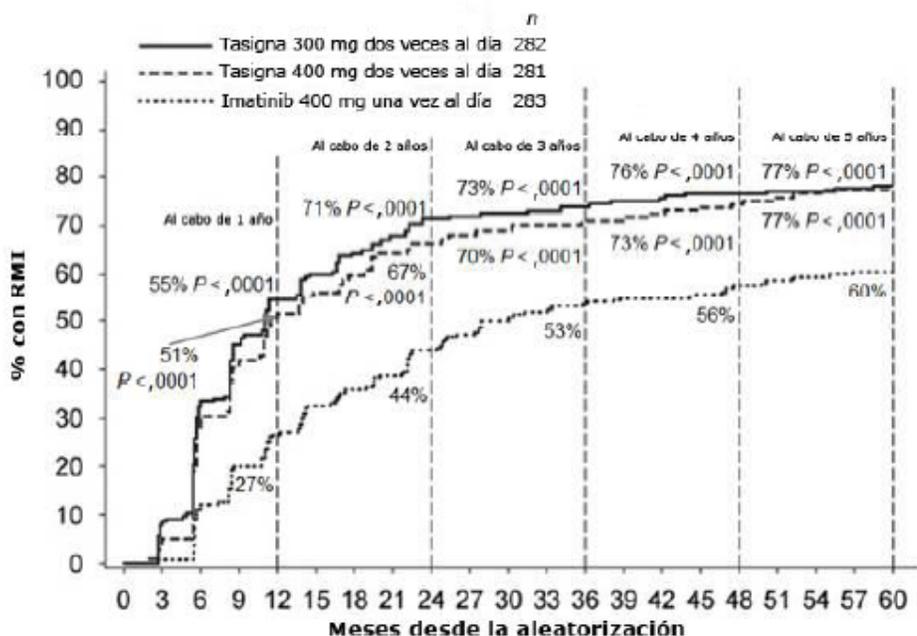
<sup>2</sup> En cada tiempo analizado se incluye como pacientes que respondían únicamente a los que estaban en RMI en ese momento concreto. De entre todos los pacientes, 199 (el 35,2%) no fueron evaluables respecto a la RMI al cabo de 36 meses (87 en el grupo que recibía nilotinib 300 mg dos veces al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

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

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

La Figura 1 muestra la incidencia acumulada de RMI en sucesivos tiempos analizados (se incluye como pacientes que respondían a los que lograron la RMI en dichos tiempos o antes).

**Figura 1 Incidencia acumulada de RMI**



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

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

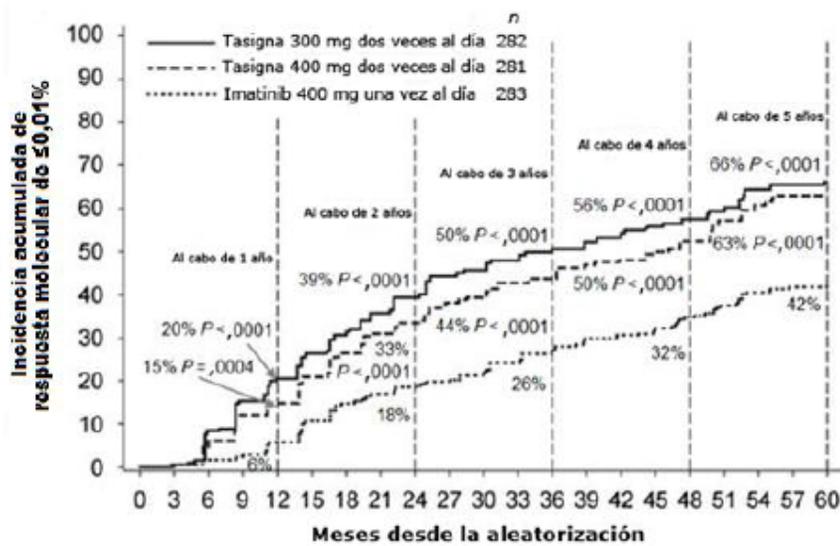
En función de los análisis de Kaplan-Meier del tiempo transcurrido hasta la primera RMI en la totalidad de los pacientes, la probabilidad de alcanzar la RMI en los diversos tiempos analizados fue mayor en los dos grupos tratados con nilotinib que en el tratado con imatinib (comparación entre 300 mg de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

La Tabla 8 recoge los porcentajes de pacientes con una respuesta molecular de  $\leq 0,01\%$  y  $\leq 0,0032\%$  según la Escala Internacional (EI) en los diversos tiempos analizados; en las Figuras 2 y 3 se muestra el porcentaje de pacientes con una respuesta molecular de  $\leq 0,01\%$  y  $\leq 0,0032\%$  según la Escala Internacional (EI) en los diversos tiempos analizados. Las respuestas moleculares de  $\leq 0,01\%$  y  $\leq 0,0032\%$  según la EI corresponden, respectivamente, a una reducción  $\geq 4$  y  $\geq 4,5$ , en escala logarítmica, de los transcritos BCR-ABL con respecto a un valor inicial normalizado.

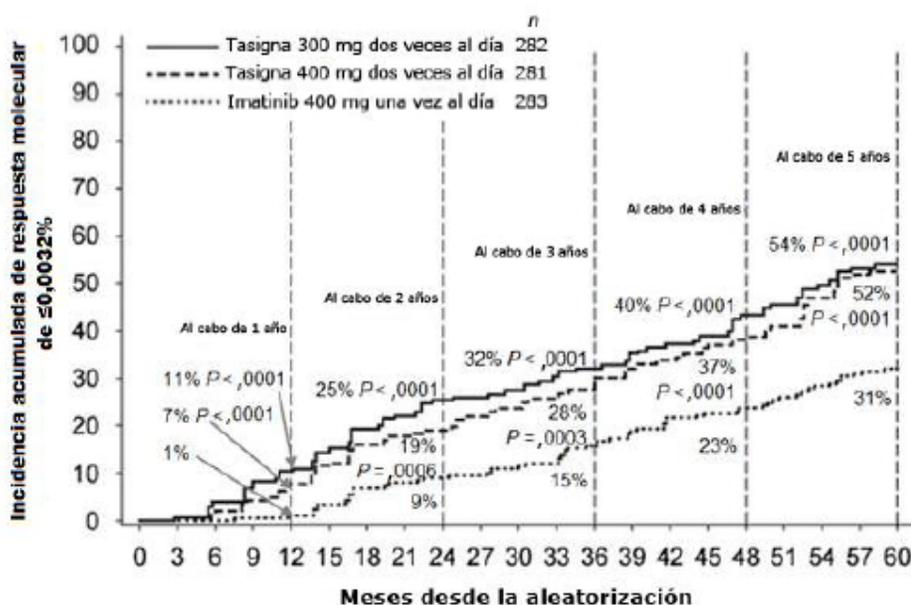
**Tabla 8** Porcentajes de pacientes con una respuesta molecular de  $\leq 0,01\%$  (reducción de 4 en escala logarítmica) y de  $\leq 0,0032\%$  (reducción de 4,5 en escala logarítmica)

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

**Figura 2** Incidencia acumulada de respuesta molecular de  $\leq 0,01\%$  (reducción de 4 en escala logarítmica)



**Figura 3** Incidencia acumulada de respuesta molecular de  $\leq 0,0032\%$  (reducción de 4,5 en escala logarítmica)



#### Duración de la RMI

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

#### Respuesta citogenética completa (RCC)

La RCC se definió como un 0% de metafases Ph+ en la médula ósea tras la evaluación de un mínimo de 20 metafases. La tasa de RCC al cabo de 12 meses (se incluye como pacientes que respondían a los que lograron la RCC al cabo de 12 meses o antes) fue estadísticamente mayor en ambos grupos tratados con nilotinib (300 mg dos veces al día y 400 mg dos veces al día) que en el grupo tratado con 400 mg de imatinib una vez al día (véase la Tabla 9).

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

**Tabla 9 Tasa de RCC**

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

#### Duración de la RCC

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

#### Progresión a fase acelerada o crisis blástica durante el tratamiento

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

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

comparación entre 400 mg de nilotinib dos veces al día y el imatinib: CRI=0,2848 y valor de  $p=0,0085$  en la prueba del orden logarítmico estratificada).

#### Supervivencia general (SG)

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

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

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

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

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

El seguimiento a largo plazo del criterio de valoración principal a los 48 meses fue un criterio secundario. Los análisis realizados para evaluar el logro de distintos grados de respuesta

molecular hasta el cambio de tratamiento en los pacientes que no presentaban la correspondiente respuesta al inicio indicaron que la sustitución de imatinib por Tasigna se asociaba a un aumento clínicamente significativo del número de pacientes que lograban una RMI, RM4.5 y RMC a los 48 meses de la aleatorización (véase la Tabla 10).

**Tabla 10 Tasa de mejor respuesta molecular acumulativa hasta el cambio de tratamiento según el estado inicial de respuesta molecular**

	<b>TASIGNA</b> <i>N=104</i> <i>n (%)</i>	<b>Imatinib</b> <i>N=103</i> <i>n (%)</i>
Número de pacientes con RMI al inicio	79 (76,0)	74 (71,8)
Número de pacientes sin RMI al inicio	24 (23,1)	28 (27,2)
RMI al cabo de 12 meses	18 (75,0)	10 (35,7)
RMI al cabo de 24 meses	20 (83,3)	14 (50,0)
RMI al cabo de 36 meses	21 (87,5)	15 (53,8)
RMI al cabo de 48 meses	21 (87,5)	15 (53,8)
RM4.5 al cabo de 48 meses	8 (33,3)	1 (3,8)
RMC al cabo de 48 meses	7 (29,2)	1 (3,8)
Número de pacientes con RM4.5 al inicio	5 (4,8)	6 (5,8)
Número de pacientes sin RM4.5 al inicio	98 (94,2)	96 (93,2)
RM4.5 al cabo de 12 meses	32 (32,7)	13 (13,5)
RM4.5 al cabo de 24 meses	42 (42,9)	20 (20,8)
RM4.5 al cabo de 36 meses	46 (46,9)	25 (26,0)
RM4.5 al cabo de 48 meses	51 (52,0)	27 (28,1)
RMC al cabo de 48 meses	44 (44,9)	18 (18,8)
Número de pacientes con RMC al inicio	2 (1,9)	2 (1,9)
Número de pacientes sin RMC al inicio	101 (97,1)	100 (97,1)
RMC al cabo de 12 meses	21 (20,8)	10 (10,0)
RMC al cabo de 24 meses	33 (32,7)	18 (18,0)
RMC al cabo de 36 meses	41 (40,8)	20 (20,0)
RMC al cabo de 48 meses	45 (44,6)	20 (20,0)

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

Se llevó a cabo un estudio de fase II multicéntrico y sin enmascaramiento para determinar la eficacia de Tasigna (400 mg dos veces al día) en pacientes adultos con LMC resistentes o intolerantes al imatinib; se formaron grupos terapéuticos separados para los casos cuya leucemia estaba en fase crónica o en fase acelerada. Los datos de eficacia se basan en 321 pacientes en fase crónica y 137 en fase acelerada que participaron en este estudio. La duración mediana del tratamiento fue de 561 y 264 días, respectivamente (véase la Tabla 11). Tasigna se administró sin interrupción (dos veces al día, dos horas después de una comida y sin alimentos adicionales durante una hora como mínimo), salvo que se apreciaran signos de respuesta insuficiente o de progresión de la enfermedad. Se permitió aumentar la dosis hasta 600 mg dos veces al día.

**Tabla 11 Duración de la exposición a Tasigna**

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

Por «resistencia al imatinib» se entendía que el paciente no presentó respuesta hematológica completa (al cabo de 3 meses), respuesta citogenética (al cabo de 6 meses) ni respuesta citogenética importante (RCI) (al cabo de 12 meses) o que, tras una respuesta citogenética o hematológica previa, la leucemia progresó. La «intolerancia al imatinib» comprendía a los pacientes que abandonaron el tratamiento con imatinib por problemas de toxicidad y no presentaban una respuesta citogenética importante a su ingreso en el estudio.

En conjunto, el 73% de los pacientes presentaron resistencia al imatinib, y el 27% presentaron intolerancia a ese fármaco. La mayoría de los pacientes padecían leucemia mielógena crónica desde hacía tiempo y habían recibido importantes tratamientos previos con otros antineoplásicos como imatinib, hidroxiurea o interferón, y algunos incluso habían recibido sin éxito un trasplante de células progenitoras (véase la Tabla 12). La mediana de la mayor dosis previa de imatinib había sido de 600 mg/d en los pacientes en fase crónica o acelerada; la mayor dosis previa de imatinib había sido  $\geq 600$  mg/d en el 74% de los pacientes y un 40% de ellos habían recibido dosis de imatinib  $\geq 800$  mg/d.

**Tabla 12** Características previas de la LMC

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

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

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

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

meses). De los pacientes en fase crónica sin RHC al inicio, el 76% alcanzó la RHC y la mediana del tiempo transcurrido hasta lograrla fue 1 mes, sin que se alcanzase la duración mediana de dicha RHC.

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

Fase acelerada: En los 137 pacientes en fase acelerada, la tasa global de RH confirmada fue del 55%. La mayoría de los que respondieron al tratamiento lograron una RH temprana con Tasigna (mediana de 1,0 meses), y ello de forma duradera (la duración mediana de la RH confirmada fue de 21,5 meses). Entre los pacientes que alcanzaron la RH, el 49% (IC del 95%: 35%; 62%) la mantenían al cabo de 24 meses. La tasa de RCI fue del 32% y la mediana del tiempo transcurrido hasta la respuesta fue de 2,8 meses. Entre los pacientes que alcanzaron la RCI, el 66% (IC del 95%: 50%; 82%) la mantenían al cabo de 24 meses. No se alcanzó la duración mediana de la RCI. En la Tabla 13 se presentan las tasas de respuesta en ambos grupos terapéuticos.

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

**Tabla 13 Tasa de respuesta en la LMC**

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

SSL = sin signos de leucemia/respuesta medular.

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

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

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

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

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

En un estudio sin enmascaramiento, multicéntrico y de un solo grupo, 215 pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica que recibieron un tratamiento de primera línea con Tasigna durante  $\geq 2$  años y logrado una RM4.5 (según los resultados del ensayo MRDx™ de MolecularMD para la detección de BCR-ABL) fueron seleccionados para seguir recibiendo Tasigna durante 52 semanas adicionales (fase de consolidación con Tasigna). De esos 215 pacientes, 190 (88,4%) ingresaron en la fase de «remisión exenta de tratamiento» (RET) tras lograr una respuesta molecular pronunciada y sostenida durante la fase de consolidación, definida por los criterios siguientes:

- Las últimas 4 determinaciones trimestrales (efectuadas cada 12 semanas) indicaban por lo menos una RM4.0 (BCR-ABL / ABL  $\leq 0,01\%$  según la EI) y ello se mantenía durante 1 año.
- La última determinación indicaba una RM4.5 (BCR-ABL / ABL  $\leq 0,0032\%$  según la EI).
- No más de 2 determinaciones eran un valor entre RM4.0 y RM4.5 ( $0,0032\%$  según la EI < BCR-ABL / ABL  $\leq 0,01\%$  según la EI).

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

Las cifras de BCR-ABL se monitorizaron cada 4 semanas durante las primeras 48 semanas de la fase de RET. Si se perdía la RM4.0 la monitorización se hacía cada 2 semanas. La monitorización quincenal dejaba de hacerse en las siguientes circunstancias:

- Cuando la pérdida de la RMI exigía que el paciente reanudase el tratamiento con Tasigna.
- Cuando las cifras de BCR-ABL volvían a estar entre RM4.0 y RM4.5.
- Cuando las cifras de BCR-ABL eran siempre inferiores a la RMI durante 4 determinaciones consecutivas (8 semanas desde la pérdida inicial de la RM4.0).

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

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

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

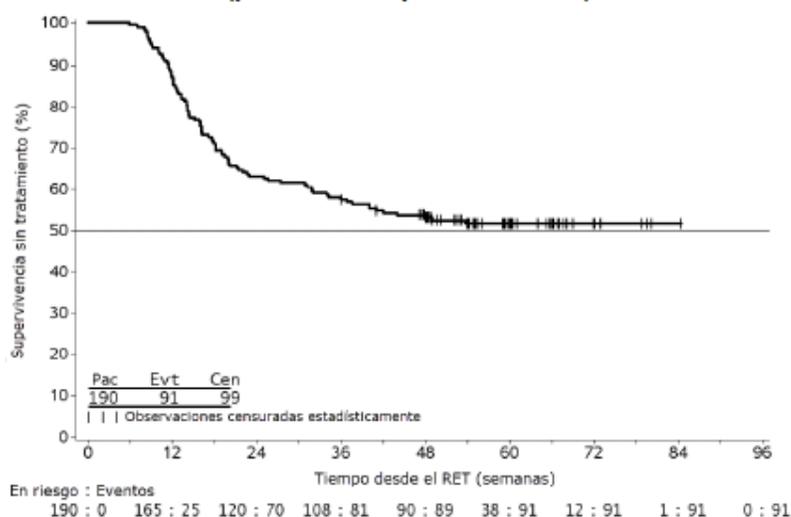
De los 86 pacientes que reanudaron el tratamiento debido a la pérdida de la RMI en la fase de RET, 85 (98,8%) recuperaron la RMI (un paciente abandonó definitivamente el estudio

por decisión propia) y 76 (88,4%) habían recuperado la RM4.5 en el momento del cierre de la base de datos.

La estimación de Kaplan-Meier (KM) del tiempo mediano que debía transcurrir para recuperar la RMI o la RM4.5 con Tasigna era de 7,9 semanas (IC del 95%: 5,1; 8,0) y 13,1 semanas (IC del 95%: 12,3; 15,7), respectivamente. La tasa de RMI estimada por el método de KM a las 24 semanas de la reanudación era de 98,8% (IC del 95%: 94,2; 99,9). La tasa de RM4.5 estimada por el método de KM a las 24 semanas de la reanudación era de 90,9% (IC del 95%: 83,2; 96,0).

De los 190 pacientes en fase de RET, 99 (52,1%) no presentaron ningún evento durante el período de supervivencia sin tratamiento (SST) hasta la fecha de cierre de 48 meses y fueron objeto de censura estadística en el momento de su última evaluación previa a la fecha de cierre. Aún no se ha alcanzado la mediana de SST (estimada por el método de KM) (Figura 4).

**Figura 4 Estimación de Kaplan-Meier de la supervivencia sin tratamiento tras el comienzo de la RET (población completa de análisis)**



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

En un estudio sin enmascaramiento, multicéntrico y de un solo grupo, 163 pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica que tomaron inhibidores de tirosina-cinasas (ITC) durante  $\geq 3$  años (imatinib como ITC inicial durante más de 4 semanas sin que presentaran una RM4.5 hasta el momento de cambiar por Tasigna y luego Tasigna durante al menos dos años) y que lograron una RM4.5 durante el tratamiento con Tasigna (según los resultados del ensayo MRDx™ de MolecularMD para la detección de BCR-ABL) fueron seleccionados para seguir recibiendo Tasigna durante 52 semanas adicionales (fase de consolidación con Tasigna). De los 163 pacientes, 126 (77,3%) ingresaron en la fase de RET después de lograr una respuesta molecular pronunciada y sostenida durante la fase de consolidación, definida por el criterio siguiente:

□ Las últimas 4 determinaciones trimestrales (efectuadas cada 12 semanas) no indicaban ninguna pérdida confirmada de la RM4.5 ( $BCR-ABL/ABL \leq 0,0032\%$  según la EI) durante 1 año.

La edad mediana de los pacientes que ingresaron en la fase de RET era de 56 años. El porcentaje de pacientes de sexo femenino era de 55,6%, y el 27,8% de los pacientes tenían

≥65 años. La mediana de la intensidad real de la dosis durante la fase de consolidación con Tasigna de 52 semanas fue de 771,8 mg/d, y el 52,4% y 29,4% de los pacientes recibieron una dosis diaria de 800 o 600 mg de Tasigna justo antes de ingresar en la fase de RET, respectivamente.

Se consideró que los pacientes que ingresaban en la fase de RET pero presentaban 2 determinaciones consecutivas de BCR-ABL/ABL >0,01% según la EI tenían una pérdida confirmada de la RM4.0 por lo que debían reanudar el tratamiento con Tasigna. Los pacientes que perdían la RMI en la fase de RET reanudaban de inmediato el tratamiento con Tasigna sin necesidad de confirmación. En todos los pacientes que reanudaron el tratamiento con Tasigna se monitorizaron las concentraciones de transcritos BCR-ABL cada 4 semanas durante las primeras 24 semanas y luego cada 12 semanas.

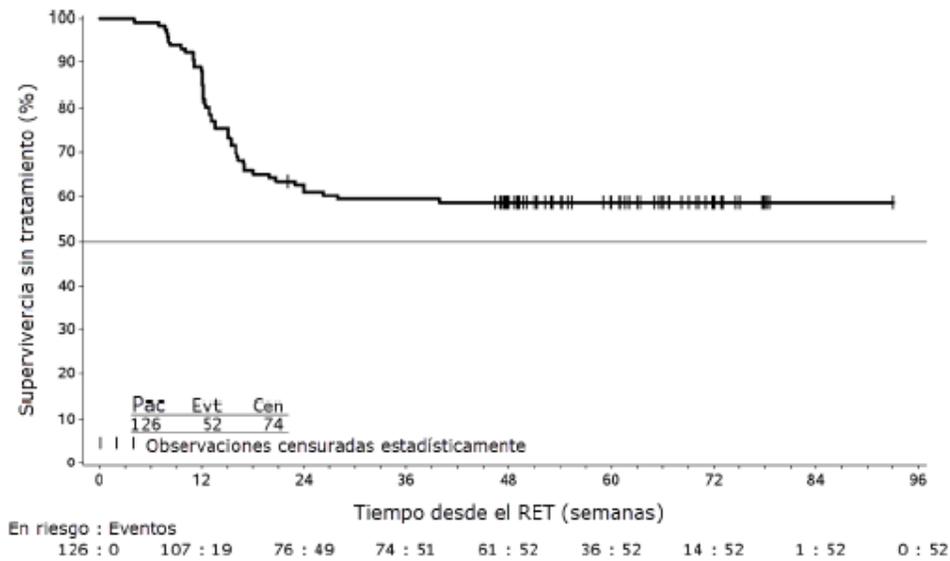
El criterio de valoración principal fue la proporción de pacientes sin pérdida confirmada de la RM4.0, ni pérdida de la RMI, en las 48 semanas siguientes a la retirada de la terapia con Tasigna. De los 126 pacientes que ingresaron en la fase de RET, 73 (57,9% [IC del 95%: 48,8; 66,7]) no presentaron una pérdida de la RMI, ni una pérdida confirmada de la RM4.0, ni debieron reanudar la terapia con Tasigna en las 48 semanas siguientes al inicio de la fase de RET.

De los 53 pacientes que abandonaron la fase de RET debido a una pérdida confirmada de la RM4.0 o a la pérdida de la RMI, 51 reanudaron la terapia con Tasigna y 2 abandonaron definitivamente el estudio. De los 51 pacientes que reanudaron la terapia con Tasigna debido a una pérdida confirmada de la RM4.0 o a la pérdida de la RMI en la fase de RET, 48 (94,1%) recuperaron la RM4.0 y 3 (5,9%) no la recuperaron. Cuarenta y siete pacientes (92,2%) recobraron la RM4.5 y 4 (7,8%) no la habían recobrado hasta el momento de cierre de la base de datos.

La estimación de Kaplan-Meier (KM) de la mediana de tiempo que debía transcurrir para recuperar la RM4.0 o la RM4.5 con Tasigna era de 12,0 semanas (IC del 95%: 8,3; 12,7) y 13,1 semanas (IC del 95%: 12,4; 16,1), respectivamente. La tasa de RM4.0 estimada por el método de KM al cabo de 48 semanas de la reanudación fue del 100,0%. (IC del 95%: no estimado). La tasa de RM4.5 calculada por el método de KM a las 48 semanas de la reanudación fue del 94,8% (IC del 95%: 85,1; 99,0).

De los 126 pacientes en fase de RET, 74 (58,7%) no presentaron ningún evento durante el período de supervivencia sin tratamiento (SST) hasta la fecha de cierre de 48 meses y fueron objeto de censura estadística en el momento de su última evaluación previa a la fecha de cierre. En los 52 pacientes restantes se observó un evento durante el período de supervivencia sin tratamiento (SST) (18 pacientes presentaron una pérdida confirmada de la RM4.0, y 34 una pérdida de la RMI). Aún no se ha alcanzado la mediana de SST (Figura 5).

**Figura 5** Estimación de Kaplan-Meier de la supervivencia sin tratamiento tras el comienzo de la RET (población completa de análisis)



Pacientes pediátricos con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada o con LMC Ph+ en fase crónica resistentes o intolerantes

La seguridad y la eficacia del nilotinib en pacientes pediátricos con LMC Ph+ en fase crónica se investigaron en dos estudios. A 69 pacientes pediátricos (de 2 a <18 años) con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada ( $n = 25$ ) o con LMC Ph+ en fase crónica resistentes al imatinib o al dasatinib o intolerantes al imatinib ( $n = 44$ ) se les administraron 230 mg/m<sup>2</sup> de nilotinib dos veces al día (redondeados a los 50 mg más próximos, pero sin superar los 400 mg en una sola administración).

En la población combinada de pacientes con LMC, la mediana de la intensidad real de la dosis fue de 435,5 mg/m<sup>2</sup> al día (intervalo de 149 a 517 mg/m<sup>2</sup> al día), mientras que la mediana de la intensidad relativa de la dosis fue del 94,7% (intervalo del 32% al 112%). En 40 pacientes (58,0%), la intensidad relativa de la dosis fue superior al 90%. La mediana de la duración del tratamiento con nilotinib fue de 13,80 meses (intervalo de 0,7 a 30,9 meses).

En los pacientes con LMC resistentes o intolerantes, la tasa de respuesta molecular importante (RMI; cociente BCR-ABL/ABL  $\leq 0,1\%$  según la escala internacional) al cabo de 12 ciclos fue del 40,9% (IC del 95%: 26,3; 56,8), y 18 pacientes presentaron dicha RMI. En los pacientes con LMC recién diagnosticada, la tasa de RMI al cabo de 12 ciclos fue del 60,0% (IC del 95%: 38,7; 78,9), y 15 pacientes presentaron dicha RMI. En los pacientes con LMC resistentes o intolerantes, la tasa acumulada de RMI al cabo de 12 ciclos fue del 47,7%. En los pacientes con LMC recién diagnosticada, la tasa acumulada de RMI al cabo de 12 ciclos fue del 64,0%.

Entre los 21 pacientes con LMC resistentes o intolerantes que presentaron RMI en algún momento del tratamiento, la mediana del tiempo transcurrido hasta la primera RMI fue de 2,76 meses (IC del 95%: 0,03; 5,55). Para los 17 pacientes con LMC recién diagnosticada que presentaron RMI, la mediana del tiempo transcurrido hasta la primera RMI fue de 5,55 meses (IC del 95%: 5,52; 5,75).

Entre los pacientes con LMC resistentes o intolerantes, el porcentaje de pacientes que presentaron un cociente BCR-ABL/ABL  $\leq 0,01\%$  según la escala internacional (RM4.0) al cabo de la fecha de cierre de la base de datos fue del 11,4%, mientras que el 4,5% de los

pacientes presentaron un cociente BCR-ABL/ABL  $\leq 0,0032\%$  según la escala internacional (RM4.5). Un 32% y un 28,0% de los pacientes recién diagnosticados presentaron RM4.0 y RM4.5, respectivamente.

En ninguno de los 21 pacientes con LMC resistentes o intolerantes que presentaron RMI durante el tratamiento se produjo pérdida confirmada de la RMI. Entre los 17 pacientes con LMC recién diagnosticada que presentaron RMI, un paciente presentó pérdida confirmada de la RMI (pérdida de la RHC debido a un aumento de la cifra de basófilos, pero sin progreso a fase acelerada/crisis blástica).

Un paciente con LMC resistente o intolerante presentó progresión a fase acelerada/crisis blástica al cabo de aproximadamente 10 meses de tratamiento.

En ninguno de los dos estudios se notificaron muertes durante el tratamiento ni después de su retirada permanente.

#### DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

El nilotinib ha sido objeto de estudios de seguridad farmacológica, de toxicidad tras dosis repetidas, de genotoxicidad, de toxicidad para la función reproductora (véase el apartado EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR), de fototoxicidad y de carcinogenia (en ratas y ratones).

##### Seguridad farmacológica y toxicidad tras dosis repetidas

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

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

##### Carcinogenia y mutagenia

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

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

En el estudio de carcinogenia en ratones Tg.rasH2, de 26 semanas de duración, en el cual se administró nilotinib en dosis de 30, 100 y 300 mg/kg/d, se detectaron papilomas/carcinomas cutáneos con la dosis de 300 mg/kg, que representa una exposición

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

#### Estudios en crías de animales

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

#### Fototoxicidad

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

#### INCOMPATIBILIDADES

No corresponde.

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

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 31 de marzo de 2021.