

Tasigna®

Nilotinib

Cápsulas

Composición

Cápsulas de Tasigna 150 mg: Cada cápsula contiene 150 mg de Nilotinib como clorhidrato monohidrato de Nilotinib, excipientes c.s.p.

Cápsulas de Tasigna 200 mg: Cada cápsula contiene 200 mg de Nilotinib como clorhidrato monohidrato de Nilotinib, excipientes c.s.p.

Excipientes de la cápsula.

Cápsulas de 150 mg

Contenido de la cápsula: Lactosa monohidratada; crospovidona; poloxámero 188; sílice coloidal anhidra/dióxido de silicio coloidal; estearato de magnesio, agua purificada*.

Cubierta de la cápsula: Gelatina; dióxido de titanio (E171); óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro amarillo (E 172).

Cápsulas de 200 mg

Contenido de la cápsula: Lactosa monohidratada; crospovidona; poloxámero 188; sílice coloidal anhidra/dióxido de silicio coloidal; estearato de magnesio, agua purificada*

Cubierta de la cápsula: Gelatina; dióxido de titanio (E171); óxido de hierro amarillo (E 172).

*Eliminada durante el proceso de fabricación.

Forma farmacéutica y cantidad de sustancia activa por unidad

Cápsulas que contienen 150 mg de nilotinib (como clorhidrato monohidrato):

Polvo blanco a amarillento en cápsulas de gelatina dura rojas, opacas, tamaño 1, con impresión axial negra “NVR/BCR”.

Cápsulas que contienen 200 mg de nilotinib (en forma de clorhidrato monohidrato):

Polvo blanco a amarillento en cápsulas de gelatina dura de color amarillo claro, opacas, tamaño 0, con impresión axial roja “NVR/TKI”.

Indicaciones/Usos potenciales

- Tratamiento de primera línea de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica para cromosomas Filadelfia positivo (LMC Ph+) en fase crónica.
- Tratamiento de leucemia mieloide crónica para cromosomas Filadelfia positivo (LMC Ph+) en fase crónica o acelerada (CP o AP) en pacientes resistentes a o que experimentan toxicidad significativa con tratamiento previo con imatinib.
- Tratamiento de pacientes pediátricos de 2 años con leucemia mieloide crónica para cromosomas Filadelfia positivo (LMC Ph+) en fase crónica en pacientes resistentes a o que experimentan toxicidad significativa con tratamiento previo con imatinib.

Dosis/Administración

La terapia debe ser iniciada por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con LMC.

Tasigna debe tomarse dos veces al día, aproximadamente a intervalos de 12 horas. No se debe consumir ningún alimento durante al menos 2 horas antes y al menos una hora después de tomar la dosis.

Las cápsulas deben ingerirse enteras con agua y no deben ser masticadas o succionadas. Éstas no deben abrirse.

Para los pacientes incapaces de ingerir las cápsulas, el contenido de cada cápsula se puede dispersar en una cucharadita de puré de manzana (manzana machacada) y luego debe tomarse de inmediato. No se debe tomar más de una cucharadita de puré de manzana y no se debe usar otro alimento que no sea compota de manzana.

Se debe lavar las manos después del contacto con las cápsulas. Tenga cuidado de no inhalar ningún polvo que provenga de las cápsulas (por ejemplo, si una cápsula está dañada) y no permita que el polvo entre en contacto con la piel o las membranas mucosas. En caso de contacto con la piel, lavar el área con agua y jabón. En caso de contacto con los ojos, enjuagar con agua. Si se esparce cualquier polvo de la cápsula, se debe limpiar con guantes y una toalla húmeda desechable y desecharse de forma adecuada en un recipiente sellado.

Tratamiento de primera línea de LMC Ph+ en fase crónica en pacientes adultos

La dosis recomendada de Tasigna es de 300 mg dos veces al día. El tratamiento debe continuarse mientras se observen beneficios clínicos o hasta que ocurra una toxicidad inaceptable.

Resistencia o intolerancia en el tratamiento previo con imatinib (LMC Ph+ en fase crónica y LMC en fase acelerada) en pacientes adultos.

La dosis recomendada de Tasigna es de 400 mg dos veces al día. El tratamiento debe continuarse mientras se observen beneficios clínicos o hasta que ocurra una toxicidad inaceptable.

Dosis para pacientes pediátricos con LMC Ph+-CP o LMC Ph+-CP con diagnóstico reciente con resistencia o intolerancia.

Para pacientes pediátricos, la dosis se define individualmente y se basa en el área de superficie corporal (mg/m²). La dosis recomendada de Tasigna es de 230 mg/m² dos veces al día

redondeada a la siguiente dosis de 50 mg (hasta una dosis máxima de 400 mg) (ver Tabla 1). Se pueden combinar diferentes concentraciones de las cápsulas de gelatina dura de Tasigna para lograr la dosis deseada. El tratamiento debe continuarse mientras se observe un beneficio clínico o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable.

Table 1: Esquema de tratamiento de Tasigna de 230mg/m² dos veces al día

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

Recomendaciones de monitoreo

Se recomienda un ECG basal antes de iniciar el tratamiento con Tasigna. El ECG debe repetirse después de 7 días y como se indique clínicamente. La hipopotasemia e hipomagnesemia deben ser corregidas antes de la administración de Tasigna. Los niveles de potasio y magnesio en la sangre deben ser monitoreados regularmente durante el tratamiento, especialmente en pacientes con un riesgo aumentado de anomalías de estos electrolitos (ver “Advertencias y precauciones”).

Ajuste de dosis por toxicidad

Fase crónica en pacientes adultos: Si hay toxicidad hematológica (Recuento de neutrófilos $<1 \times 10^9/l$ y/o recuento de plaquetas $<50 \times 10^9/l$), Tasigna debe ser retenida temporalmente y el tratamiento debe reanudarse a la dosis original dentro de las 2 semanas de recuperación de la hemopoyesis. Si los niveles permanecen bajos, debe considerarse el tratamiento continuado con una dosis reducida de 400 mg una vez al día.

Fase acelerada en pacientes adultos: Si hay toxicidad hematológica (Recuento de neutrófilos $<0.5 \times 10^9/l$ y/o recuento de plaquetas $<10 \times 10^9/l$), Tasigna debe ser retenida temporalmente y el tratamiento debe ser reanudado a la dosis original dentro de las 2 semanas de recuperación de la hemopoyesis (Recuento de neutrófilos $>1.0 \times 10^9/l$ y/o plaquetas $> 20 \times 10^9/l$). Si los niveles

permanecen bajos, debe considerarse el tratamiento continuado con una dosis reducida de 400 mg una vez al día.

Pacientes pediátricos en fase crónica: En caso de toxicidad hematológica (recuento de neutrófilos $< 1 \times 10^9/l$ y/o recuento de plaquetas $< 50 \times 10^9/l$), Tasigna se debe interrumpir temporalmente y se debe reanudar el tratamiento con las dosis originales en 2 semanas, es decir, cuando se haya recuperado la hematopoyesis (recuento de neutrófilos $> 1,5 \times 10^9/l$ y/o trombocitos $> 75 \times 10^9/l$). Si los valores siguen siendo bajos, se debe considerar un tratamiento adicional con una reducción de la dosis a 230 mg/m² una vez al día. Si ocurre un evento después de la reducción de la dosis, se debe considerar la interrupción del tratamiento.

Si se desarrolla una toxicidad no hematológica moderada o grave clínicamente significativa, el tratamiento debe interrumpirse y el paciente debe ser monitoreado y tratado como corresponde. Si la dosis anterior fue de 300 mg dos veces al día en pacientes adultos recién diagnosticados con LMC en fase crónica o 400 mg dos veces al día en pacientes adultos con LMC en fase crónica y LMC en fase acelerada resistentes o intolerantes, se puede reanudar el tratamiento a una dosis de 400 mg una vez al día en cuanto la toxicidad se haya resuelto. Si la dosis anterior fue de 400 mg una vez al día en pacientes adultos, el tratamiento debe suspenderse. Si se indica clínicamente, puede reintroducirse una dosis en pacientes adultos de 300 mg (LMC Ph⁺ en fase crónica recién diagnosticada) o 400 mg (LMC Ph⁺ en fase crónica y LMC en fase acelerada resistente o intolerante) dos veces al día.

Lipasa sérica elevada: En pacientes adultos con lipasa elevada (grado 3 o 4), el tratamiento debe reducirse a 400 mg una vez al día o ser interrumpido. Los niveles de lipasa sérica deben controlarse cada mes o según lo clínicamente indicado (consulte “Advertencias y precauciones” y “Efectos adversos”).

Bilirrubina y transaminasas hepáticas elevadas: En pacientes adultos con bilirrubina o transaminasas hepáticas elevadas (grado 3 o 4), el tratamiento debe reducirse a 400 mg una vez al día o ser interrumpido.

Dosificación en pacientes con LMC Ph⁺ en fase crónica que han logrado una respuesta molecular profunda sostenida (RM 4.5) en Tasigna

Se puede considerar la interrupción del tratamiento en pacientes elegibles con LMC Ph⁺ en fase crónica que hayan sido tratados con Tasigna durante un tiempo mínimo de 3 años si se mantiene una respuesta molecular (RM 4.5) profunda durante un mínimo de un año antes de suspender el tratamiento. La suspensión de Tasigna debe iniciarla un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con LMC (ver “Advertencias y precauciones” y “Propiedades/Acciones”).

Los pacientes que son elegibles para suspender el tratamiento con Tasigna, deben tener sus niveles de transcritos BCR-ABL y el hemograma completo con control diferencial cada mes durante un año, luego cada 6 semanas durante el segundo año y cada 12 semanas a partir de entonces.

El monitoreo de los niveles de transcripción BCR ABL se debe realizar con una prueba diagnóstica cuantitativa validada para medir los niveles de respuesta molecular en la Escala Internacional (EI) con una sensibilidad de al menos RM 4.5 ($BCR\ ABL / ABL \leq 0.0032\% EI$).

Para los pacientes que pierden RM 4 ($RM\ 4 = BCR\ ABL / ABL \leq 0.01\% EI$) pero no RMM ($RMM = BCR\ ABL / ABL \leq 0.1\% EI$) durante la fase sin tratamiento, los niveles de transcripción BCR ABL se deben controlar cada 2 semanas hasta que los niveles BCR ABL vuelvan a un rango entre RM 4 y RM 4.5. Los pacientes que mantienen los niveles de BCR ABL entre RMM y RM 4 durante un mínimo de 4 mediciones consecutivas pueden regresar al programa de monitoreo original.

Los pacientes que suspendieron el tratamiento con Tasigna después de lograr una respuesta molecular profunda sostenida en Tasigna como tratamiento de primera línea con TKI y que ya no presentan una respuesta molecular importante (RMM o RM 3.0) deben reanudar el tratamiento en 4 semanas desde el momento en que se sabe que ha ocurrido la pérdida de la remisión. La terapia con Tasigna debe reiniciarse con 300 mg dos veces al día o con una dosis reducida de 400 mg una vez al día si la dosis del paciente se redujo antes de suspender la terapia.

Los pacientes que suspendieron el tratamiento con Tasigna después de lograr una respuesta molecular profunda sostenida en Tasigna después de la terapia previa con imatinib y en los que hay una pérdida confirmada de RM 4.0 (dos mediciones consecutivas con al menos 4 semanas de diferencia que muestran una pérdida de RM 4.0) o la pérdida de la respuesta molecular principal (RMM) debe reanudar el tratamiento dentro de las 4 semanas posteriores a la fecha en que se sabe que ha ocurrido la pérdida de la remisión. La terapia con Tasigna debe reanudarse a 300 mg o 400 mg dos veces al día.

Los pacientes en los que se reanuda el tratamiento con Tasigna deben tener sus valores de transcripción BCR-ABL controlados cada mes hasta que se restablezca la respuesta molecular principal previa o RM 4.0 (consulte “Advertencias y precauciones” y “Propiedades/Acciones”).

Recomendaciones de dosificaciones especiales

Niños y adolescentes:

Se ha establecido la seguridad y eficacia de Tasigna en pacientes pediátricos con LMC Ph⁺-CP de entre 2 y 18 años (ver 'Efectos adversos' y 'Propiedades/Efectos'). No se han realizado estudios en pacientes pediátricos menores de 2 años ni en pacientes pediátricos con LMC Ph⁺-PA o crisis blástica.

Pacientes de edad avanzada:

Aproximadamente el 12% y el 30%, respectivamente, de los pacientes en los estudios clínicos (LMC Ph⁺ en fase crónica recién diagnosticada y LMC Ph⁺ en fase crónica y LMC en fase acelerada resistente o intolerante) tenían 65 años de edad o más. No es necesario ningún ajuste de dosis especial en pacientes mayores de 65 años.

Pacientes con insuficiencia renal:

No se han realizado estudios clínicos en pacientes con insuficiencia renal. Ya que nilotinib y sus metabolitos se excretan por vía renal sólo en un grado leve, por lo tanto, no se prevé una disminución de la depuración corporal total en pacientes con insuficiencia renal. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática:

Los parámetros farmacocinéticos de nilotinib están moderadamente afectados en pacientes con insuficiencia hepática leve a grave. El ajuste de dosis no se considera necesario en pacientes con insuficiencia hepática. No obstante, debe tenerse precaución al tratar a estos pacientes. El tratamiento no es recomendable en pacientes en los que las transaminasas se elevan 2.5 veces de lo normal o cuando la bilirrubina se eleva 1.5 veces de lo normal.

Los niveles de lipasa en suero deben ser medidos cada mes o según lo indicado clínicamente.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a nilotinib o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y precauciones

Mielosupresión

El tratamiento con Tasigna se asocia a menudo con trombocitopenia, neutropenia y anemia (NCI CTC grados 3/4), con mayor frecuencia en pacientes en fase acelerada que en aquellos en fase crónica. Los recuentos sanguíneos completos deben realizarse cada dos semanas durante los primeros 2 meses de tratamiento y, posteriormente, cada mes o según lo clínicamente indicado. La mielosupresión puede controlarse mediante la suspensión temporal de la terapia.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Se han presentado casos de SLT en pacientes tratados con Tasigna. Debe garantizarse una ingesta adecuada de líquidos y se deben medir los niveles de ácido úrico antes del tratamiento.

Hígado y páncreas

Los niveles de transaminasas hepáticas, bilirrubina, lipasa sérica y amilasa deben ser evaluados cada mes, o con mayor frecuencia, si es clínicamente indicado.

Se ha observado la elevación de lipasa sérica. Se requiere precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis. Si la elevación de lipasa sérica se acompaña de síntomas abdominales, debe interrumpirse el tratamiento y se debe considerar las medidas diagnósticas apropiadas para excluir la pancreatitis.

Trastornos cardíacos

Los pacientes con enfermedad cardíaca no controlada o clínicamente significativa (por ejemplo, angina inestable, insuficiencia cardíaca congestiva, bradicardia clínicamente significativa o infarto de miocardio reciente) se excluyeron de los estudios clínicos. Por lo tanto, no hay datos disponibles de estos pacientes. Nilotinib sólo debe utilizarse en pacientes con cardiopatía grave después de una cuidadosa evaluación de la relación riesgo-beneficio.

Se observaron eventos cardiovasculares en un estudio aleatorizado de fase III de nilotinib en pacientes recién diagnosticados con LMC y en estudios posteriores a la comercialización. Los eventos cardiovasculares de grado 3/4 ocurrieron en el estudio clínico con una duración mediana del tratamiento de 60 meses. Estos incluyeron una enfermedad arterial periférica oclusiva (1.4% y 1.1% en dosis de 300 mg o 400 mg dos veces al día, respectivamente), enfermedad isquémica del corazón (2.2% y 6.1% en dosis de 300 mg o 400 mg dos veces al día, respectivamente) y

eventos cerebrovasculares isquémicos (1.1% y 2.2% en dosis de 300 mg y 400 mg dos veces al día, respectivamente).

Si se presentan signos o síntomas de eventos cardiovasculares agudos, los pacientes deben estar informados para buscar atención médica de inmediato. Debe evaluarse la enfermedad cardiovascular de los pacientes durante el tratamiento con Tasigna y se debe observar y ajustar el factor de riesgo cardiovascular de forma activa de acuerdo con las directrices estándar (ver “Dosificación/administración”, “toxicidad no hematológica”).

Prescriba el tratamiento adecuado para controlar los factores de riesgo cardiovascular.

Los datos in vitro sugieren que nilotinib puede prolongar el intervalo QT. La prolongación media de QTcF fue de 7 milisegundos en pacientes sanos. En los estudios clínicos se observó una prolongación media del intervalo QTcF en estado estacionario de 5 a 8 milisegundos frente a la línea de base. En el estudio de fase II en pacientes con LMC resistente o intolerante a imatinib en fase crónica y acelerada tratados con 400 mg de nilotinib dos veces al día, se observó un intervalo QTcF > 500 milisegundos en 4 pacientes. No se observaron casos de torsade de pointes.

Puede ocurrir una prolongación clínicamente significativa del intervalo QT cuando Tasigna se toma con alimentos y/o potentes inhibidores CYP3A4 y/o medicamentos con un potencial conocido para prolongar el intervalo QT. Por esta razón, debe evitarse la ingestión/administración concomitante.

Si se presenta hipopotasemia o hipomagnesemia, el paciente corre el riesgo de desarrollar una prolongación del intervalo QT.

La hipocalcemia o la hipomagnesemia deben tratarse antes de la administración de Tasigna.

Tasigna debe utilizarse con precaución en pacientes que tienen o están en riesgo de la prolongación del intervalo QTc. Esto incluye a los pacientes con síndrome de QT largo y enfermedades cardíacas incontroladas o graves, incluyendo infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina inestable o bradicardia severa. Debe evitarse el uso concomitante de medicamentos antiarrítmicos (p. ej., amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina y sotalol) y otros medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT (p. ej., cloroquina, halofantrina, claritromicina, haloperidol, moxifloxacino, metadona, bepridilo y pimozida).

Muerte cardíaca súbita

Se han notificado casos poco frecuentes (0.1 a 1%) de muerte cardíaca súbita en estudios clínicos en pacientes con antecedentes de trastornos cardíacos o con factores de riesgo cardíaco significativos. Comorbilidades, además de la malignidad en sí, y medicamentos adicionales, también estuvieron frecuentemente involucradas. Las anomalías de repolarización ventricular podrían haber sido factores contribuyentes. No se informó ningún caso de muerte súbita en estudios de fase III en pacientes con LMC Ph⁺ en fase crónica recién diagnosticada. Sobre la base de la experiencia posterior a la comercialización, la incidencia estimada de muerte súbita cardíaca es del 0.02% por paciente-año.

Retención de líquidos y edema

En un estudio de fase III en pacientes recién diagnosticados con LMC, se observaron con poca frecuencia formas graves (0.1 a 1%) de retención de líquidos, como derrame pleural, edema pulmonar y derrame pericárdico. Se presentaron eventos similares en el período posterior a la comercialización. El aumento rápido e inesperado de peso debe investigarse a fondo. Si ocurren signos de retención severa de líquidos durante el tratamiento con nilotinib, debe evaluarse la causalidad y los pacientes deben ser tratados como corresponde (ver “Dosificación/administración”, “Ajuste de la dosificación debido a toxicidad”).

Reactivación del virus de la hepatitis B

La reactivación de este virus de hepatitis B ocurrió en pacientes que son portadores crónicos de este virus después de recibir inhibidores de tirosina quinasa BCR-ABL (TKI). En algunos casos, esto resultó en una insuficiencia hepática aguda o una hepatitis fulminante que condujo a un trasplante hepático necesario o a un resultado fatal (ver “Efectos adversos”).

Los pacientes deben someterse a una prueba de detección de hepatitis B antes de iniciar el tratamiento con nilotinib. Los pacientes que están siendo tratados actualmente con nilotinib deben tener pruebas basales para la infección por hepatitis B con el fin de identificar a los portadores crónicos del virus. Se debe consultar a expertos en enfermedades hepáticas y en el tratamiento de hepatitis B antes de iniciar el tratamiento en pacientes con serología positiva de hepatitis B (incluyendo aquellos con enfermedad activa) y en pacientes que resulten positivos para hepatitis B durante el tratamiento. Los portadores del virus de hepatitis B que requieran tratamiento con nilotinib deben ser monitoreados de cerca para detectar signos y síntomas de infección activa por hepatitis B durante el tratamiento y durante varios meses después del término del tratamiento.

Monitoreo especial de pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que han logrado una respuesta molecular profunda sostenida

Elegibilidad para la suspensión del tratamiento

Los pacientes elegibles que estén confirmados que expresan las transcripciones típicas de BCRABL e13a2/b2a2 o e14a2/b3a2 pueden considerarse para la suspensión del tratamiento. Los pacientes deben tener transcripciones de BCR-ABL típicas para permitir la cuantificación de los niveles de BCR-ABL, la evaluación de la profundidad de la respuesta molecular y la determinación de una posible pérdida de remisión molecular después de la suspensión del tratamiento con Tasigna.

Monitoreo de pacientes elegibles en remisión sin tratamiento

El monitoreo de los niveles de transcripción de BCR-ABL en pacientes elegibles para la suspensión del tratamiento debe realizarse con una prueba de diagnóstico cuantitativa validada para medir los niveles de respuesta molecular con una sensibilidad de al menos RM 4.5. Los niveles de transcripción de BCR-ABL deben evaluarse antes y durante el período sin tratamiento (ver “Dosificación/Administración” y “Propiedades/Acciones”).

La pérdida de la respuesta molecular mayor (RMM) o la pérdida confirmada de RM 4.0 (dos mediciones consecutivas con al menos 4 semanas de diferencia que muestran una pérdida de RM 4.0) desencadenarán la reiniciación del tratamiento dentro de las 4 semanas de la pérdida de la remisión. Se requiere una monitorización frecuente de los niveles de transcripción BCRABL

y el hemograma completo con diferencial para detectar una posible pérdida de remisión (ver “Dosificación/Administración” y “Propiedades/Acciones”). Para los pacientes que no logran la RMM después de tres meses de reinicio del tratamiento, se debe realizar una prueba de mutación en el dominio quinasa BCR ABL.

Pruebas de laboratorio y controles

Glucosa en sangre

Durante el tratamiento con nilotinib, se observó un aumento de los niveles de glucosa en sangre de grado 3/4. En un estudio de Fase III en pacientes con LMC recién diagnosticada, el 6.9% y el 7.2% de los pacientes tratados con 400 mg de Nilotinib y 300 mg de Nilotinib dos veces al día, respectivamente, mostraron un aumento de glucosa en sangre de Grado 3/4. Se recomienda comprobar los niveles de glucosa en sangre antes de iniciar el tratamiento y como está clínicamente indicado. Si los resultados de las pruebas justifican el tratamiento, los médicos deben seguir sus estándares locales de práctica y directrices de tratamiento.

Lípidos en suero

En un estudio de Fase III en pacientes con LMC recién diagnosticada, el 1.1% de los pacientes tratados con 400 mg de Nilotinib dos veces al día mostraron un aumento de Grado 3-4 en el colesterol total; sin embargo, no se observaron elevaciones de Grado 3-4 en el grupo de dosis de 300 mg dos veces al día.

En un estudio de fase III en pacientes con LMC recién diagnosticada, los niveles de colesterol sérico en pacientes tratados con 300 mg de Tasigna dos veces al día aumentaron de 4.6 mmol/l al inicio del estudio a 5.8 mmol/l después de 12 meses. En pacientes tratados dos veces al día con 400 mg de Tasigna, los niveles de colesterol en suero aumentaron de 4.5 mmol/l al inicio del estudio a 5.7 mmol/l después de 12 meses. Un aproximado del 40% de los pacientes tenían niveles de colesterol de >6.46 mmol/l (equivalentes a > 250 mg/dl) durante un período de exposición promedio de 48 meses, independientemente de la dosis de nilotinib.

Se registró que los niveles de colesterol sérico en algunos pacientes eran de hasta 11 mmol/l.

El perfil lipídico debe establecerse antes del tratamiento y ser monitoreado durante el tratamiento (en especial durante los primeros meses); evaluar a los 3 y 6 meses después de comenzar el tratamiento y al menos una vez al año durante el tratamiento crónico. Cuando sea apropiado, los pacientes deben ser tratados de acuerdo con las directrices actuales sobre la terapia de hipercolesterolemia. Si se requiere un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (agente reductor de lípidos), debe leerse la sección “Interacciones” antes de iniciar el tratamiento, debido a que ciertos inhibidores de la HMG-CoA reductasa son metabolizados por CYP3A4.

Gastrectomía total

La biodisponibilidad de nilotinib podría reducirse en pacientes con gastrectomía total (ver “Farmacocinética”). Se debe considerar un seguimiento más frecuente de estos pacientes.

Lactosa

Dado que las cápsulas contienen lactosa, Tasigna no se recomienda para pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia severa de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

Se desconocen los efectos a largo plazo del uso de Tasigna en niños.

Interacciones

Medicamentos que pueden aumentar las concentraciones séricas de nilotinib

Nilotinib es metabolizado por CYP3A4 en el hígado y es también un sustrato para la bomba de eflujo de múltiples fármacos, glicoproteína-P (Pgp).

Cuando se administró nilotinib en combinación con un sustrato e inhibidor de la Pgp y CYP3A4, el AUC de nilotinib aumentó de 18 a 40%.

La biodisponibilidad de nilotinib en pacientes sanos aumentó 3 veces cuando se coadministró nilotinib con un potente inhibidor de CYP3A4, ketoconazol. Por lo tanto, debe evitarse el tratamiento concomitante con ketoconazol u otros inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej. itraconazol, voriconazol, claritromicina, ritonavir y otros inhibidores de la proteasa). Se deben considerar otros medicamentos alternativos sin inhibición o mínima inhibición de CYP3A4. Tomar Tasigna con jugo de toronja resultó en un aumento del 60% en la C_{max} , y un aumento del 29% en el AUC de nilotinib.

Medicamentos que pueden disminuir las concentraciones séricas de nilotinib

La coadministración de Tasigna con inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína y hierba de San Juan) puede reducir la exposición a nilotinib. La coadministración de nilotinib con rifampicina resultó en una reducción de 4.84 veces en la exposición sistémica (AUC) y una reducción de 2.86 veces en la C_{max} de nilotinib. En pacientes que reciben Tasigna para los cuales se indica el tratamiento con inductores de CYP3A4, deben elegir medicamentos alternativos con un potencial menor para inducir CYP3A4.

Antiácidos, inhibidores de la bomba de protones

Nilotinib muestra solubilidad dependiente del pH, con menor solubilidad a niveles de pH más altos. Hubo una reducción del 34% en la biodisponibilidad de nilotinib ($AUC_{0-\infty}$) después de la administración de 40 mg de esomeprazol una vez al día durante 5 días. Tasigna puede utilizarse de forma concomitante con esomeprazol u otros inhibidores de la bomba de protones, según sea necesario.

No se observó ningún cambio significativo en la farmacocinética de nilotinib cuando se administró Tasigna en 2 horas antes o 10 horas después de la famotidina y 2 horas antes o 2 horas después de un antiácido (hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio/simeticona).

Medicamentos que pueden tener concentraciones séricas alteradas por nilotinib

Nilotinib es un inhibidor competitivo de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 y UGT1A1 in vitro, siendo K_i el valor más bajo para CYP2C9 ($K_i = 0.13 \mu\text{M}$). En pacientes sanos, no hubo evidencia de que concentraciones clínicamente relevantes de nilotinib alteraran la farmacocinética o la farmacodinámica de warfarina, un sustrato sensible a CYP2C9. No se han realizado estudios con fenprocoumon o acenocumarol. La monitorización de la RNI (razón normalizada internacional) debe incrementarse en pacientes sometidos a tratamiento con cumarinas (sustratos de CYP2C9 y CYP3A4).

La exposición sistémica de midazolam oral (un sustrato de CYP3A4) aumentó 2.6 veces en pacientes con LMC después de administrar dos veces al día 400 mg de nilotinib durante 12 días. El nilotinib es un inhibidor de CYP3A4 moderadamente fuerte. En consecuencia, la exposición sistémica de otros medicamentos metabolizados principalmente por CYP3A4 (por ejemplo, ciertos inhibidores de la HMG-CoA reductasa) puede incrementarse mediante la coadministración con nilotinib. Puede ser necesario un control adecuado y un ajuste de la dosis para los medicamentos que son sustratos de CYP3A4 y tienen un índice terapéutico estrecho (incluyendo, pero no limitado a, alfentanil, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, sirolimus y tacrolimus) si se coadministran con nilotinib.

No se estudiaron interacciones potenciales con otros sustratos de enzimas CYP (p. ej., inhibidores de la HMG-CoA reductasa).

Interacciones con alimentos

No se debe consumir ningún alimento durante al menos 2 horas antes y al menos una hora después de tomar la dosis.

Se debe evitar tomar Tasigna con jugo de toronja y con otros alimentos que inhiben CYP3A4.

Embarazo/Lactancia

Embarazo

Tasigna puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Existe una falta de datos suficientes sobre el uso de Tasigna en mujeres embarazadas. Los estudios reproductivos en ratas y conejos han demostrado que el nilotinib induce embriotoxicidad y/o fetotoxicidad (después de la exposición prenatal al nilotinib) a exposiciones equivalentes a la exposición humana a la dosis máxima autorizada de 800 mg/día (administrada como 400 mg dos veces al día) (ver “Datos preclínicos”). Tasigna no debe administrarse durante el embarazo, a menos que sea absolutamente necesario. Si el uso durante el embarazo es inevitable, la paciente debe ser informada del riesgo potencial para el feto. Los pacientes varones y mujeres con potencial de tener hijos deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Tasigna.

Si una mujer que está siendo tratada con Tasigna está considerando un embarazo, la interrupción del tratamiento puede considerarse según los criterios para suspender el tratamiento. Hay una cantidad limitada de datos sobre embarazos en pacientes que intentan una remisión sin tratamiento (TFR). Si se planea un embarazo durante la fase TFR, se debe informar al paciente que es posible que el tratamiento con Tasigna deba reiniciarse durante el embarazo (consulte “Dosis/Administración” y “Advertencias y Precauciones”).

Lactancia

Los estudios en animales han mostrado excreción en la leche (ver “Datos preclínicos”). Las mujeres que toman Tasigna no deben dar de lactar y no deben comenzar a amamantar hasta al menos 2 semanas después de la última dosis de Tasigna, ya que no se puede descartar un riesgo para el bebé.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos de nilotinib sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Se debe tener precaución al conducir o utilizar máquinas, ya que el tratamiento con nilotinib puede causar efectos adversos, como mareos, náuseas y vómitos.

Efectos adversos

LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada en pacientes adultos

Las reacciones adversas hematológicas a medicamentos incluyen mielosupresión con trombocitopenia (18%), neutropenia (15%) y anemia (7%).

Se presentaron reacciones adversas no hematológicas a medicamentos muy frecuentes ($\geq 10\%$) como erupción cutánea, prurito, dolor de cabeza, náuseas, fatiga, alopecia, dolor muscular y dolor abdominal superior. La mayoría de estas reacciones adversas a medicamentos fueron de leve a moderada en gravedad (grado 1 o 2). El estreñimiento, diarrea, sequedad de la piel, espasmos musculares, artralgia, dolor abdominal, edema periférico, vómitos y astenia fueron menos frecuentes ($<10\%$ y $\geq 5\%$). Estos efectos adversos fueron también de gravedad leve a moderada, manejables y por lo general no requerían reducción de la dosis. Efusiones pleurales y pericárdicas e insuficiencia cardíaca congestiva ocurrieron en $<1\%$ de los pacientes tratados con Tasigna y la insuficiencia cardíaca congestiva ocurrió en $<1\%$ de los pacientes. La hemorragia gastrointestinal ocurrió en el 3% de los pacientes.

El tratamiento se suspendió en el 10.4% de los pacientes debido a las reacciones adversas a medicamentos, independientemente de la causalidad.

LMC Ph+ en fase crónica y LMC en fase acelerada resistente o intolerante en pacientes adultos

La seguridad de Tasigna se estudió en 458 pacientes con LMC Ph+ en fase crónica ($n = 321$) y LMC Ph+ en fase acelerada ($n = 137$) resistente o intolerante que habían sido antes tratados con la dosis recomendada de 400 mg de imatinib dos veces al día para una mediana de 561 (en fase crónica) y 264 (en fase acelerada) días. El tratamiento se suspendió en el 16% de los pacientes en fase crónica en el 10% de los pacientes en fase acelerada debido a eventos adversos, independientemente de la causalidad.

Las reacciones adversas hematológicas a medicamentos incluyen mielosupresión con trombocitopenia (31%), neutropenia (17%) y anemia (14%).

Las reacciones adversas no hematológicas a medicamentos muy frecuentes ($\geq 10\%$ en las poblaciones de pacientes con LMC en fase crónica y LMC en fase acelerada combinadas) fueron erupción cutánea, prurito, náuseas, dolor de cabeza, fatiga, estreñimiento, diarrea, vómitos y mialgia. La mayoría de estas reacciones son de leve a moderada en gravedad.

Alopecia, espasmos musculares, anorexia, artralgia, dolor óseo, dolor abdominal, edema periférico y astenia fueron menos frecuentes ($<10\%$ y $\geq 5\%$) y de gravedad leve a moderada (grado 1 o 2). Los derrames pleurales y pericárdicos, así como las complicaciones de retención de líquidos, ocurrieron independientemente de la causalidad en $<1\%$ de los pacientes tratados con Tasigna. La insuficiencia cardíaca congestiva se produjo en $<1\%$ de los pacientes. Se produjeron hemorragias gastrointestinales y cerebrales, independientemente de la causalidad, en el 1% y $<1\%$ de los pacientes, respectivamente.

Pacientes con LMC Ph⁺ en fase crónica que no alcanzaron una respuesta molecular mayor o igual a una reducción logarítmica de 4.5 en el tratamiento con imatinib que cambiaron al tratamiento con Tasigna

Las reacciones adversas al medicamento presentadas por al menos el 20% de los pacientes en el grupo de Tasigna y que se presentaron con mayor frecuencia que en el grupo de imatinib fueron dolor de cabeza, erupción cutánea y prurito. Una mayor proporción de pacientes en el grupo de Tasigna presentó los efectos adversos que conducen a la suspensión y los efectos adversos que requieren ajuste/interrupción de la dosis en comparación con aquellos del grupo de imatinib. Los aumentos en la bilirrubina y las transaminasas se presentaron con frecuencia después del tratamiento con Tasigna.

Hasta la fecha de corte de 48 meses, se observaron tres muertes durante el tratamiento (dos en el grupo de Tasigna y uno en el de imatinib). Tres pacientes fallecieron más de 28 días después de la suspensión del medicamento en estudio (uno en el grupo de Tasigna y dos en el de imatinib).

Se observaron intervalos QTc >450 ms en 4 pacientes que recibieron terapia con Tasigna el día 8. Ningún paciente tenía un intervalo QTc >480 ms. Se presentaron aumentos del intervalo QTc desde la línea de base de >30 ms para 8 pacientes (7.9%). Ningún paciente mostró una prolongación de QTc >60 ms en el grupo de Tasigna.

Las siguientes reacciones adversas a medicamentos se presentaron en pacientes adultos a los que se les administró las dosis recomendadas en estudios clínicos con Tasigna. Estos estudios con Tasigna sirven de base para las indicaciones aprobadas (frecuencias: “muy frecuente” ($\geq 1/10$), “frecuente” ($\geq 1/100$, $<1/10$) y “poco frecuente” ($\geq 1/1000$, $<1/100$), “raro” ($\geq 1/10000$, $<1/1000$) “muy raro” ($<1/10000$ y casos aislados).

*No se observó en estudios clínicos

Infecciones e infestaciones

Frecuente: Foliculitis, infección del tracto respiratorio superior (incluyendo faringitis, nasofaringitis, rinitis).

Poco frecuente: Neumonía, bronquitis, infección por virus herpes, candidiasis (incluyendo candidiasis oral), infección del tracto urinario, gastroenteritis.

Muy raro: Sepsis, absceso subcutáneo, absceso anal, infecciones del tracto respiratorio, nasofaringitis, rinitis, furúnculo, tinea pedis (pie de atleta).

Desconocido: Reactivación de hepatitis B

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)

Frecuente: Papiloma cutáneo.

Muy raro: Papiloma oral, paraproteinemia, síndrome de lisis tumoral*.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuente: Neutropenia febril, pancitopenia, linfopenia, leucopenia, eosinofilia, disminución de la hemoglobina, aumento de fosfatasa alcalina, aumento de bilirrubina en sangre.

Muy raro: Trombocitemia, leucocitosis.

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raro: Hipersensibilidad.

Trastornos endocrinos

Frecuente: Disminución o aumento del peso corporal, aumento de la insulina.

Poco Frecuente: Hipertiroidismo, hipotiroidismo.

Muy raro: Hiperparatiroidismo secundario, tiroiditis, aumento de troponina, disminución de insulina en sangre, disminución del péptido C de insulina, aumento de la hormona paratiroidea.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy Frecuente: Hipofosfatemia (11.8%), incluyendo disminución del fósforo sanguíneo, aumento de lipoproteína (incluyendo muy baja densidad y alta densidad), aumento del colesterol total, hipertrigliceridemia.

Frecuente: Desequilibrio electrolítico (incluyendo hipomagnesemia, hipercalemia, hipocalcemia, hiponatremia, hipocalcemia, hipercalcemia, hiperfosfatemia), diabetes mellitus, hiperglucemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, aumento de peso, disminución del apetito, aumento de la creatinina fosfoquinasa, aumento de la glucosa en sangre.

Poco Frecuente: Deshidratación, aumento del apetito, dislipidemia, gota, disminución de glucosa en sangre.

Muy raro: Hiperuricemia, hipoglucemia.

Trastornos psiquiátricos

Frecuente: Depresión, insomnio, ansiedad.

Muy raro: Desorientación, confusión, amnesia, disforia.

Trastornos del sistema nervioso

Muy Frecuente: Dolor de cabeza (16%).

Frecuente: Mareos, neuropatía periférica, hipoestesia, parestesia.

Poco Frecuente: Hemorragia intracraneal, accidente cerebrovascular isquémico, ataques isquémicos transitorios, infarto cerebral, pérdida del conocimiento (incluyendo síncope), migraña, temblor, trastorno por déficit de atención e hiperestesia, parálisis facial.

Muy raro: Edema cerebral, neuritis óptica, letargo, disestesia, síndrome de piernas inquietas.

Trastornos oculares

Frecuente: Hemorragia ocular, edema periorbitario, prurito ocular, conjuntivitis, ojo seco (incluyendo xeroftalmia).

Poco Frecuente: Alteración visual, visión borrosa, disminución de la agudeza visual, edema palpebral, fotopsia, hiperemia (escleral, conjuntival, ocular), irritación ocular, hemorragia conjuntival.

Muy raro: Papiledema, diplopía, fotofobia, inflamación ocular, blefaritis, dolor ocular, coriorretinopatía, conjuntivitis alérgica, enfermedad de la superficie ocular.

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuente: Vértigo.

Muy raro: Alteración de la audición, dolor de oído, tinnitus.

Trastornos cardíacos

Frecuente: Angina de pecho, arritmia (incluyendo bloqueo atroventricular, aleteo auricular, extrasístoles, fibrilación auricular, taquicardia, bradicardia), palpitaciones, prolongación del intervalo QT.

Poco Frecuente: Insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, enfermedad de la arteria coronaria, soplos cardíacos, derrame pericárdico, cianosis.

Muy raro: Disfunción ventricular, pericarditis, fracción de eyección reducida.

Trastornos vasculares

Frecuente: Hipertensión, enrojecimiento.

Poco Frecuente: Crisis hipertensiva, enfermedad arterial oclusiva periférica, claudicación intermitente, hematoma, arteriosclerosis.

Muy raro: Shock hemorrágico, hipotensión, trombosis venosa.

Trastornos respiratorios

Frecuente: Disnea, disnea de esfuerzo, epistaxis, tos, disfonía.

Poco Frecuente: Edema pulmonar, derrame pleural, enfermedad pulmonar intersticial, dolor pleural, pleuresía, dolor faringolaríngeo, irritación de la garganta.

Muy raro: Hipertensión pulmonar, sibilancias.

Trastornos gastrointestinales

Muy Frecuente: Náuseas (25%), estreñimiento (13%), vómitos (13%), lipasa elevada (11%), diarrea (12%).

Frecuente: Pancreatitis, malestar abdominal, dolor abdominal superior, dispepsia, disgeusia, flatulencia.

Poco Frecuente: Hemorragia gastrointestinal, melena, reflujo gastroesofágico, estomatitis, dolor esofágico, boca seca, gastritis, dientes sensibles, úlceras bucales, elevación de la amilasa.

Muy raro: Perforación de úlcera, hemorragia retroperitoneal, hematemesis, úlcera gástrica, esofagitis ulcerativa, subíleo, enterocolitis, hemorroides, hernia de hiato, hemorragia rectal, gingivitis.

Trastornos hepatobiliares

Muy frecuentes: Hiperbilirrubinemia (16%), aumento de alanina aminotransferasa (24%), aumento de aspartato aminotransferasa (12%).

Frecuente: Disfunción hepática, aumento de gamma-glutamyltransferasa.

Poco Frecuente: Hepatotoxicidad, hepatitis tóxica, ictericia, disminución de globulinas.

Muy raro: Colestasis, hepatomegalia, aumento de bilirrubina no conjugada.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuente: Erupción cutánea (33%), prurito (26%), alopecia (10%), piel seca (10%).

Frecuente: Sudores nocturnos, eczema, urticaria, hiperhidrosis, contusión, acné, dermatitis (incluyendo alergias, exfoliativas y acneiiformes).

Poco frecuente: Erupción exfoliativa, erupción por fármacos, dolor de piel, equimosis, hinchazón facial.

Muy raro: Eritema multiforme, eritema nudoso, ulceración de la piel, síndrome eritrodisistésico, petequias, fotosensibilidad, ampollas, quistes de la piel, hiperplasia de las glándulas sebáceas, atrofia de la piel, cambios en el color de la piel, exfoliación de la piel, hiperpigmentación de la piel, hipertrofia de la piel, psoriasis, hiperqueratosis.

Trastornos musculoesqueléticos

Muy frecuente: Mialgia (10%).

Frecuente: Dolor torácico musculoesquelético, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor musculoesquelético, artralgia, espasmos musculares, dolor óseo, dolor lateral, debilidad muscular.

Poco frecuente: Rigidez musculoesquelética, hinchazón de las articulaciones.

Muy raro: Artritis.

Trastornos renales y urinarios

Frecuente: Polaquiuria.

Poco frecuente: Disuria, urgencia miccional, nocturia.

Muy raro: Insuficiencia renal, hematuria, incontinencia urinaria, cromaturia.

Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas

Poco frecuente: Dolor en las mamas, ginecomastia, disfunción eréctil.

Muy raro: Induración de mamas, menorragia, inflamación del pezón.

Trastornos generales

Muy frecuente: Fatiga (20%).

Frecuente: Fiebre, dolor torácico (incluyendo dolor torácico no cardíaco), dolor (incluyendo dolor de cuello y espalda), malestar en el pecho, malestar general, edema periférico.

Poco frecuente: Edema facial, edema en las extremidades inferiores, síntomas similares a la influenza, escalofríos, sensación de cambio de temperatura corporal (incluyendo sensación de calor, sensación de frío), astenia.

Muy raro: Edema localizado.

Interrupción del tratamiento en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que han logrado una respuesta molecular profunda sostenida

Después de la interrupción del tratamiento con Tasigna con el objetivo de una remisión sin tratamiento (TFR), los pacientes pueden experimentar síntomas musculoesqueléticos tales como mialgia, dolor en extremidades, artralgia, dolor óseo, dolor espinal o dolor musculoesquelético con más frecuencia que antes de la interrupción del tratamiento.

En un estudio clínico fase II con pacientes recién diagnosticados con LMC Ph+ en fase crónica (N = 190) se informaron síntomas musculoesqueléticos dentro del año de interrupción de Tasigna en 24.7% de los pacientes frente a 16.3% de los pacientes en el tratamiento de Tasigna el año anterior.

En un estudio clínico de fase II con pacientes con LMC Ph+ en fase crónica con Tasigna que habían sido tratados previamente con imatinib (N = 126) se informaron síntomas musculoesqueléticos dentro del año de discontinuación de Tasigna en 42.1% de los pacientes frente a 14.3% de los pacientes en el año anterior en el tratamiento con Tasigna.

Reactivación de la hepatitis B

La reactivación de la hepatitis B se observó en relación con los inhibidores de tirosina quinasa BCR-ABL. En algunos casos, esto resultó en una insuficiencia hepática aguda o una hepatitis fulminante que condujo al trasplante hepático necesario o un resultado fatal (ver “Advertencias y precauciones”).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Peruano de Farmacovigilancia y al Titular de la Autorización de Comercialización (<https://psi.novartis.com/>).

Sobredosis

Se han notificado casos aislados de sobredosis con nilotinib, en donde se ingirió un número no especificado de cápsulas de Tasigna en combinación con alcohol y otras drogas. Los eventos incluyeron neutropenia, vómitos y somnolencia. No se notificaron cambios en el ECG o hepatotoxicidad. Los pacientes finalmente se recuperaron. En caso de sobredosis, se debe observar al paciente y administrar tratamiento de soporte adecuado.

Propiedades/Acciones

Código ATC: L01EA03

Mecanismo de acción

Nilotinib se une selectivamente y con alta afinidad al sitio de unión de ATP de la quinasa BCRABL, inhibe la proliferación celular en líneas celulares y en células primarias de leucemia LMC Ph+ y prolonga la supervivencia en modelos murinos de LMC.

Farmacodinámica

Nilotinib es activo contra formas mutantes resistentes a imatinib de BCR-ABL. A dosis terapéuticas, nilotinib también inhibe las quinasas PDGFR, c-Kit, CSF-1R y las quinasas DDR.

Eficacia clínica

LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada

Se realizó un estudio de fase III, abierto, multicéntrico y aleatorizado para determinar la eficacia de Tasigna frente a imatinib en pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica citogénicamente confirmada y recién diagnosticada. Los pacientes fueron estratificados de acuerdo a la puntuación de riesgo de Sokal al momento del diagnóstico. Un total de 846 pacientes en total fueron estratificados en tres grupos de tratamiento: 283 pacientes en el grupo de 400 mg de imatinib una vez al día, 282 en el grupo de 300 mg de nilotinib dos veces al día y 281 en el grupo de nilotinib 400 mg dos veces al día. Las declaraciones sobre la eficacia se basan en un total de 565 pacientes (283 pacientes en el grupo de imatinib 400 mg una vez al día y 282 en el grupo de nilotinib 300 mg dos veces al día).

El análisis de los datos primarios se realizó cuando todos los pacientes habían sido tratados durante 12 meses o habían interrumpido prematuramente el tratamiento. Los análisis posteriores reflejan los datos al momento en que los pacientes completaron 24, 36, 48 y 60 meses de tratamiento (o suspendieron el tratamiento antes). La duración media del tratamiento fue de aproximadamente 60 meses en ambos grupos de tratamiento. La mediana de la concentración de

dosificación real fue 400 mg/día en el grupo de imatinib una vez al día y 593 mg/día en el grupo de nilotinib de 300 mg dos veces al día.

El criterio de valoración primario de eficacia fue la Respuesta Molecular Mayor (RMM) 12 meses después del inicio del tratamiento. La RMM se definió como $\leq 0.1\%$ de BCR-ABL/ABL% por escala internacional medida por RQ-PCR, lo que corresponde a una reducción logarítmica de 3 del transcripto de BCR-ABL desde la línea de base estandarizada. La tasa de RMM a los 12 meses fue estadísticamente significativamente mayor en el grupo de 300 mg de nilotinib dos veces al día que en el grupo de 400 mg de imatinib una vez al día (44.3% frente a 22.3% $p < 0.0001$).

Un análisis realizado después de 48 y 60 meses de tratamiento confirmó la respuesta positiva a Tasigna (Tabla 1). Las proporciones de pacientes que alcanzaron valores de BCR-ABL de 0.01% (reducción logarítmica de 4) y 0.0032% (reducción logarítmica de 4.5) a los 12 meses fueron mayores con nilotinib a 300 mg dos veces al día (11.7% y 4.3%) que con imatinib a 400 mg una vez al día (3.9% y 0.4%, respectivamente). La proporción de pacientes que lograron estas respuestas a los 60 meses fue mayor en ambos grupos de nilotinib (47.9%/32.3% para la reducción logarítmica de 4 y 43.4%/29.5% para la reducción logarítmica de 4.5), que en el grupo con imatinib (31.1%/19.8%).

Las diferentes tasas de RMM en diferentes puntos temporales (incluyendo pacientes que lograron RMM en o antes de esos puntos temporales como respondedores) también se muestran en la Tabla 1. La proporción de pacientes que tuvieron una incidencia acumulativa de respuesta molecular de $\leq 0.01\%$ o $\leq 0.0032\%$ por escala internacional (EI) en diferentes puntos temporales se presenta en la Tabla 1. La incidencia acumulada de respuesta molecular corresponde a una reducción logarítmica de ≥ 4 y ≥ 4.5 , respectivamente, en transcritos BCR-ABL a partir de una línea de base estandarizada.

Tabla 1: Eficacia (RMM y CCyR**) de Tasigna en comparación con imatinib en LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada

	Nilotinib 300mg dos veces al día	Imatinib 400 mg una vez al día
	n = 282	n = 283
RMM a los 12 meses (95% de CI)*	44% (38.4, 50.3)	22% (17.6, 27.6)
CCyR** a los 12 meses (95% de CI)*	80% (75.0, 84.6)	65% (59.2, 70.6)
RMM a los 24 meses (95% de IC)*	62% (55.8, 67.4)	38% (31.8, 43.4)
CCyR ** a los 24 meses (95% de CI)****	87% (82.4, 90.6)	77% (71.7, 90.6)
RMM a los 48 meses (95% de CI)*	60% (54.0, 65.7)	44% (38.0, 49.8)
CCyR ** a los 48 meses (95% de CI)****	99.1% (97.1-100)	97% (94.7-99.4)
¹ RMM a los 60 meses (95% de CI)*	63% (56.8, 68.4)	49% (43.2, 55.1)

CCyR ** a los 60 meses (95% de CI)****	99.1% (97.1-100)	97% (94.7-99.4)
---	------------------	-----------------

*Valor p de la prueba de CMH para la tasa de respuesta (comparado con 400 mg de imatinib una vez al día), valor de p <0.0001

**Se definió la respuesta citogenética completa (CCyR) como 0% de metafases Ph-positivas en médula ósea basadas en un mínimo de 20 metafases evaluadas

***Incluyendo a pacientes que habían alcanzado la RMM como respondedores en este punto temporal o previamente

****Valor p de prueba CMH para la tasa de respuesta (en comparación con 400 mg de imatinib una vez al día), valor p <0.0018

Sólo los pacientes que se incluyeron para RMM como respondedores en un momento determinado. 199 del número total de pacientes (35.2%) no pudieron ser evaluados con la RMM después de 36 meses debido a la falta de pruebas de PCR (n = 17), transcripciones atípicas en el tiempo cero (n = 7) o interrupción de la monitorización molecular antes del final de los 36 meses (n = 175).

Para todos los grupos de riesgo de Sokal, la tasa de RMM fue más alta en el grupo de nilotinib (300 mg dos veces al día) que en el grupo de imatinib (400 mg una vez al día).

En un análisis retrospectivo, 91% (234/258) de los pacientes tratados con nilotinib de 300 mg dos veces al día alcanzaron niveles de BCR-ABL $\leq 10\%$ a los 3 meses de tratamiento comparado con el 67% (176/264) de los pacientes tratados con imatinib 400 mg una vez al día. Los pacientes con niveles de BCR-ABL $\leq 10\%$ a los 3 meses de tratamiento muestran mayor supervivencia global a los 60 meses en comparación con aquellos que no alcanzaron este nivel de respuesta molecular (97% frente al 82%, respectivamente [p = 0.0116]).

Con base en las estimaciones de Kaplan-Meier, la proporción de pacientes que alcanzaron la RMM y que mantuvieron la respuesta a los 60 meses fue de 93.4% en el grupo tratado con nilotinib de 300 mg dos veces al día y 89.1% en el grupo tratado con imatinib 400 mg una vez al día.

Durante el tratamiento, hasta el análisis de 24 meses, 2 pacientes (0.7%) en el grupo tratado con nilotinib de 300 mg dos veces al día y 12 pacientes (4.2%) en el grupo tratado con imatinib 400 mg una vez al día avanzaron a fase acelerada o crisis blástica. Desde el análisis de dos años no se registraron nuevas progresiones en la fase acelerada ni en la crisis blástica. El tiempo hasta la progresión a la fase acelerada o crisis blástica fue significativamente más largo en el grupo tratado con nilotinib de 300 mg dos veces al día que en el grupo tratado con imatinib de 400 mg una vez al día. Las tasas estimadas de pacientes libres de progresión a fase acelerada o crisis blástica a los 60 meses fueron de 98.7% y 93.2%, respectivamente, para nilotinib de 300 mg dos veces al día e imatinib de 400 mg una vez al día (HR = 0.1626 y p = 0.0009 entre nilotinib de 300 mg dos veces al día e imatinib, HR = 0.2848 y p = 0.0085 entre nilotinib 400 mg e imatinib).

Cambio al tratamiento con Tasigna en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que no alcanzaron una respuesta molecular mayor o igual a una reducción logarítmica de 4.5 en el tratamiento con imatinib

En un ensayo abierto de fase III aleatorizado, 207 pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica que recibieron tratamiento con imatinib durante al menos 2 años fueron aleatorizados 1:1 para recibir 400 mg de Tasigna dos veces al día (n=104) o para continuar el tratamiento con imatinib a la misma dosis administrada antes de la asignación al azar (n=103). La aleatorización se estratificó por la duración del tratamiento previo con imatinib y la duración del uso previo de interferón. La mediana del período de tratamiento aleatorio al corte fue de 47.2 meses en el brazo de Tasigna y de 37.0 y 26.7 meses en las cohortes de dosis de 400 mg y 600 mg del brazo de imatinib, respectivamente.

La mediana de la intensidad de la dosis real fue de 775.7 mg/día en el brazo de tratamiento con Tasigna y de 400 mg/día y 600 mg/día en las dos cohortes de dosis del brazo de tratamiento con imatinib, respectivamente.

El criterio de evaluación primario, la tasa de mejor respuesta molecular acumulada completa confirmada (CMR) en los primeros 12 meses, fue del 12.5% en el brazo de Tasigna y del 5.8% en el brazo de imatinib. El criterio de evaluación primario no alcanzó significación estadística en el punto temporal de los primeros 12 meses.

De los 101 pacientes tratados con Tasigna y los 100 pacientes tratados con imatinib que no presentaron CMR al inicio del estudio, el 44.6% de los pacientes con Tasigna y el 20.0% de los pacientes con imatinib lograron la CMR a los 48 meses. De los 98 pacientes tratados con Tasigna y los 96 pacientes tratados con imatinib que no presentaron RM 4.5 al inicio del estudio, el 52.0% de los pacientes Tasigna y el 28.1% de los pacientes con imatinib alcanzaron RM 4.5 al mes 48.

LMC Ph+ en fase crónica y LMC en fase acelerada resistente o intolerante

La experiencia hasta la fecha se basa en un estudio de fase II, abierto y no controlado, para determinar la eficacia de Tasigna en pacientes con LMC imatinib resistente o intolerante (en brazos de estudio separados para la fase crónica y acelerada).

Tasigna se administró de forma continua durante 561 (en fase crónica) y 264 (en fase acelerada) días (mediana). La dosis fue de 400 mg dos veces al día y se permitió un escalamiento de la dosis hasta 600 mg dos veces al día. La población de pacientes fue la siguiente:

Población de pacientes	LMC Ph+ en fase crónica (n=231)	LMC Ph+ en fase acelerada (n=137***)
Resistente a imatinib * (73% de los pacientes)	n=226	n=109
Intolerante a imatinib sin MCyR ** (27% de los pacientes)	n=95	n=27

*La resistencia a imatinib se definió como la falta de logro de una respuesta hematológica completa (RHC) (después de tres meses), respuesta citogenética (después de seis meses) o una respuesta citogenética mayor (después de 12 meses) o progresión de la enfermedad después de una respuesta citogenética o hematológica anterior o la aparición de una mutación de resistencia a BCR-ABL quinasa.

** La intolerancia a imatinib estuvo presente en pacientes que suspendieron el tratamiento con imatinib debido a efectos adversos y no mostraron una respuesta citogenética mayor al momento del ingreso al estudio.

*** No hay información disponible sobre resistencia o intolerancia a imatinib para un paciente.

La mayoría de los pacientes resistentes o intolerantes a imatinib tenían una larga historia de LMC. La mediana de la dosis más alta previa de imatinib fue de 600 mg/día para pacientes en fase crónica y fase acelerada. La dosis más alta previa de imatinib excedió 600 mg/día en el 74% de todos los pacientes, y 40% de los pacientes recibieron dosis de imatinib superiores a 800 mg/día. Respuesta de los pacientes con LMC en fase crónica al tratamiento con Tasigna:

El criterio de valoración primario en pacientes en fase crónica fue respuesta citogenética mayor (MCyR), definida como eliminación (CCyR: respuesta citogenética completa) o reducción significativa (>35%) en las metafases positivas a Ph (PCyR: respuesta citogenética parcial) de células hematopoyéticas positivas a Ph. La respuesta hematológica completa (RHC) se consideró un criterio de valoración secundario en pacientes en fase crónica. La tasa de MCyR en los 321 pacientes en fase crónica fue del 59%. La MCyR fue alcanzada por la mayoría de los respondedores en el plazo de 3 meses (mediana: 2.8 meses) de comenzar el tratamiento con Tasigna.

El 77% de los pacientes que alcanzaron una MCyR mantuvieron la respuesta a los 24 meses. No se ha alcanzado la mediana de duración de MCyR.

El 44% de los pacientes alcanzaron una CCyR y el 84% mantuvo la respuesta a los 24 meses. La mediana de tiempo hasta la CCyR fue ligeramente superior a 3 meses (mediana: 3.3 meses). No se ha alcanzado la mediana de duración de la CCyR.

Los pacientes con una respuesta hematológica completa (RHC) alcanzaron una MCyR más rápido (1.4 meses frente a 2.8 meses). La tasa de supervivencia global estimada en 24 meses de los pacientes con LMC en fase crónica fue del 87%.

Respuesta de los pacientes con LMC en fase acelerada al tratamiento con Tasigna:

El criterio de valoración primario en los pacientes en fase acelerada fue la respuesta hematológica (RH) confirmada global, definida como una respuesta hematológica completa, sin evidencia de leucemia o regreso a la fase crónica. La tasa de respuesta hematológica confirmada global en los pacientes en fase acelerada es del 55%. La mayoría de estos respondedores lograron RH rápidamente con el tratamiento con Tasigna (mediana: 1.0 meses) y RH mantenida (duración mediana de RH confirmada: 21.5 meses).

La MCyR fue 32% con 66% de los pacientes que alcanzaron una MCyR manteniendo la respuesta a los 24 meses. No se alcanzó la mediana de duración de MCyR.

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

Tasigna mostró eficacia en pacientes con mutaciones BCR-ABL, excepto en T315I, así como en pacientes con otros mecanismos de resistencia independientes de las mutaciones BCR-ABL.

Interrupción del tratamiento en pacientes con diagnóstico reciente de LMC Ph+ en fase crónica que han logrado una respuesta molecular profunda sostenida

En un estudio abierto, multicéntrico, de brazo único, se inscribieron 215 pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica tratados con Tasigna en primera línea durante ≥ 2 años que alcanzaron RM 4.5 (medidos con la prueba MolecularMD MRDx™ BCR-ABL) para continuar el tratamiento Tasigna por 52 semanas adicionales (fase de consolidación de Tasigna). De los 215 pacientes, 190 pacientes (88.4%) ingresaron a la fase de “remisión sin tratamiento” (TFR) después de lograr una respuesta molecular profunda sostenida en la fase de consolidación, definida por los siguientes criterios:

- Los resultados de las últimas 4 evaluaciones trimestrales (realizadas cada 12 semanas) fueron al menos RM 4.0 (BCR-ABL/ABL $\leq 0.01\%$ en la escala internacional [EI]) y se mantuvieron durante 1 año.
- El resultado de la última evaluación fue RM 4.5 (BCR-ABL/ABL $\leq 0.0032\%$ EI)
- No hubo más de dos resultados de evaluación entre RM 4.0 y RM 4.5 (0.0032% EI $< \text{BCRABL/ABL} \leq 0.01\%$ EI).

Los niveles de BCR-ABL se controlaron cada 4 semanas en las primeras 48 semanas de la fase de TFR. La frecuencia de monitorización se intensificó a cada 2 semanas tras la pérdida de RM 4.0. El monitoreo bisemanal terminó en uno de los siguientes puntos temporales:

- Pérdida de RMM que requiere la reiniciación del tratamiento con Tasigna
- Cuando los niveles de BCR-ABL volvieron a un rango entre RM 4.0 y RM 4.5
- Cuando los niveles de BCR-ABL permanecieron más bajos que RMM durante 4 mediciones consecutivas (8 semanas desde la pérdida inicial de RM 4.0).

Cualquier paciente con pérdida de RMM en la fase TFR reinició el tratamiento con Tasigna a 300 mg dos veces al día o a una dosis reducida de 400 mg una vez al día si fuera necesario desde la perspectiva de la tolerancia, dentro de las 5 semanas posteriores a la fecha de recolección de la muestra de sangre que demuestre la pérdida de RMM. Los pacientes que requirieron la reiniciación del tratamiento con Tasigna fueron monitoreados para los niveles de BCR-ABL cada 4 semanas durante las primeras 24 semanas y luego cada 12 semanas en el caso de los pacientes que recuperaron la RMM.

El criterio de valoración final primario fue el porcentaje de pacientes que exhibieron RMM a las 48 semanas después de comenzar la fase de TFR (considerando que cualquier paciente que requirió reiniciar el tratamiento como no respondedor). De los 190 pacientes que ingresaron a la fase de TFR, 98 pacientes (51.6% [CI 95%: 44.2, 58.9]) exhibieron RMM en la fase de TFR a las 48 semanas.

88 pacientes (46.3%) interrumpieron la fase de TFR debido a la pérdida de RMM y 1 (0.5%), 1 (0.5%) y 3 pacientes (1.6%) debido a muerte por causa desconocida, decisión del médico y decisión del participante, respectivamente. De los 88 pacientes que interrumpieron la fase de TFR debido a la pérdida de la RMM, 86 pacientes reiniciaron el tratamiento con Tasigna y 2 pacientes interrumpieron permanentemente el estudio.

De los 86 pacientes que reiniciaron el tratamiento debido a la pérdida de la RMM en la fase de TFR, 85 pacientes (98.8%) recuperaron la RMM (un paciente decidió interrumpir el estudio de forma permanente) y 76 pacientes (88.4%) recuperaron la RM 4.5 por el corte de fecha.

El tiempo medio estimado de Kaplan Meier (KM) en Tasigna para recuperar RMM y RM 4.5 fue 7.9 semanas (CI 95%: 5.1, 8.0) y 13.1 semanas (CI 95%: 12.3, 15.7), respectivamente. La tasa estimada de RMM de KM a las 24 semanas de la reiniciación fue del 98.8% (CI 95%: 94.2, 99.9). La tasa estimada de RM 4.5 de KM a las 24 semanas de la reiniciación fue del 90.9% (CI del 95%: 83.2, 96.0).

De los 190 pacientes en la fase de TFR, 99 pacientes (52.1%) no experimentaron un evento que hubiera llevado a la reiniciación del tratamiento en o antes de la fecha de corte de 48 meses (supervivencia sin tratamiento, TFS). Estos pacientes fueron censurados en la fecha de su última evaluación antes del corte. Los otros 91 pacientes experimentaron un evento TFS. En 70 de estos 91 pacientes que ya no presentaban una respuesta molecular importante (RMM), este fue el caso en las primeras 24 semanas de la fase de TFR. La estimación KM de TFS mediana aún no se ha alcanzado.

Interrupción del tratamiento en pacientes con LMC Ph⁺ en fase crónica que han logrado una respuesta molecular profunda sostenida en Tasigna después del tratamiento previo con imatinib

En un estudio abierto, multicéntrico, de brazo único 163 pacientes adultos con LMC Ph⁺ en fase crónica que toman inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) durante 3 años (imatinib como tratamiento inicial con TKI durante más de 4 semanas sin RM 4.5 documentado sobre imatinib en el momento del cambio a Tasigna, luego cambió a Tasigna durante al menos 2 años) y que lograron RM 4.5 en el tratamiento Tasigna (medido con la prueba MolecularMD MRDxTM BCRABL) se inscribieron para continuar el tratamiento Tasigna durante 52 semanas adicionales (fase de consolidación Tasigna). De los 163 pacientes, 126 pacientes (77.3%) ingresaron a la fase de TFR después de lograr una respuesta molecular profunda sostenida en la fase de consolidación, definida por el siguiente criterio:

Las últimas 4 evaluaciones trimestrales (tomadas cada 12 semanas) no mostraron una pérdida confirmada de RM 4.5 ($\text{BCR-ABL/ABL} \leq 0.0032\% \text{ EI}$) durante 1 año.

Los pacientes que ingresaron a la fase de TFR pero experimentaron dos mediciones consecutivas de $\text{BCR-ABL/ABL} > 0.01\% \text{ EI}$ se consideraron con una pérdida confirmada de RM 4.0, lo que provocó la reiniciación del tratamiento con Tasigna. Los pacientes con pérdida de RMM en la fase de TFR reiniciaron inmediatamente el tratamiento con Tasigna sin confirmación. Todos los pacientes que reiniciaron la terapia con Tasigna tuvieron sus niveles de transcripción BCR-ABL monitorizados cada 4 semanas durante las primeras 24 semanas, y luego una vez cada 12 semanas.

El criterio de valoración final primario se definió como la proporción de pacientes sin pérdida de RM 4.0 o pérdida de RMM dentro de las 48 semanas posteriores a la interrupción del tratamiento con Tasigna. De los 126 pacientes que ingresaron a la fase de TFR, 73 pacientes (57.9% [CI 95%: 48.8, 66.7]) no experimentaron pérdida de la RMM, no hubo pérdida confirmada de RM 4.0 y no reiniciaron el tratamiento con Tasigna dentro de las 48 semanas posteriores al inicio de la fase TFR.

De los 53 pacientes que interrumpieron la fase de TFR debido a la pérdida confirmada de RM 4.0 o pérdida de la RMM, 51 pacientes reiniciaron el tratamiento con Tasigna y 2 pacientes suspendieron el estudio de forma permanente. De los 51 pacientes que reiniciaron el tratamiento con Tasigna debido a la pérdida confirmada de RM 4.0 o la pérdida de la RMM en la fase de TFR, 48 pacientes (94.1%) recuperaron la RM 4.0. 3 pacientes (5.9%) no recuperaron RM 4.0. 47 pacientes (92.2%) recuperaron RM 4.5 y 4 pacientes (7.8%) no recuperaron RM 4.5 antes de la fecha de corte.

El tiempo medio estimado de Kaplan Meier (KM) en Tasigna para recuperar RM 4.0 y RM 4.5 fue de 12.0 semanas (CI 95%: 8.3, 12.7) y 13.1 semanas (CI 95%: 12.4, 16.1), respectivamente. La tasa estimada de KM 4.0 de RM a las 48 semanas de la reiniciación fue del 100% (CI del 95%: no estimado). La tasa estimativa KM 4.5 de RM a las 48 semanas de la reiniciación fue del 94.8% (CI 95%: 85.1, 99.0).

De los 126 pacientes en la fase de TFR, 74 pacientes (58.7%) no experimentaron un evento que hubiera llevado a la reiniciación del tratamiento en o antes de la fecha de corte de 48 meses (supervivencia libre de tratamiento, TFS). Estos pacientes fueron censurados en la fecha de su última evaluación antes del corte. Los otros 52 pacientes experimentaron un evento TFR (18 pacientes tuvieron pérdida confirmada de RM 4.0 y 34 pacientes perdieron RMM). En 49 de estos 52 pacientes que ya no presentaban una respuesta molecular importante (RMM) o tenían una pérdida confirmada de RM 4.0, este fue el caso en las primeras 24 semanas de la fase de TFR. La estimación KM de TFR mediana aún no se ha alcanzado.

Farmacocinética

Absorción

No se conoce la biodisponibilidad absoluta. Si la biodisponibilidad se calcula sobre la base de la radiactividad excretada en las heces después de la administración oral de nilotinib marcado con C^{14} , el resultado es aproximadamente del 30%. En comparación con una solución oral (pH 1.2 a 1.3), la biodisponibilidad relativa de las cápsulas de nilotinib es aproximadamente del 50%. El T_{max} es de 3 horas. La C_{max} y el AUC de nilotinib son, respectivamente, 112% y 82% más altos cuando Tasigna se administra con alimentos que cuando se administra en ayunas. La administración de Tasigna 30 minutos o 2 horas después de la comida aumentó la biodisponibilidad de nilotinib en un 29% o 15%, respectivamente. La absorción de nilotinib es saturable. La absorción de nilotinib (biodisponibilidad relativa) podría reducirse en aproximadamente 48% y 22%, respectivamente, en pacientes con gastrectomía total o gastrectomía parcial. Se demostró que la administración de dosis única de 400 mg de nilotinib, utilizando 2 cápsulas de 200 mg, donde el contenido de cada cápsula se dispersaba en una cucharadita de puré de manzana, era bioequivalente con una administración de una sola dosis de 2 cápsulas intactas de 200 mg.

Distribución

Aproximadamente 98% de nilotinib está unido a proteínas plasmáticas (a albúmina y α_1 ácidoglicoproteína). La relación sangre a plasma de nilotinib es 0.68. El volumen estimado de distribución es de 174 litros. No se ha estudiado la penetración del líquido cefalorraquídeo.

Metabolismo

Nilotinib se metaboliza en el hígado. Las principales vías metabólicas son desmetilación e hidroxilación por CYP3A4. Nilotinib es el principal componente circulante (un 87.5%) en el suero. Ninguno de los metabolitos contribuye significativamente a la actividad farmacológica de nilotinib.

Eliminación

Después de una sola dosis de nilotinib radiomarcado en sujetos sanos, más del 90% de la dosis se eliminó en 7 días, principalmente en las heces. El fármaco inalterado representó el 68.5%, y la excreción en forma de metabolitos el 21.4%. La excreción en orina representa el 4.5% de la dosis (en forma de glucurónidos). La semivida de eliminación derivada de la farmacocinética de la dosificación diaria múltiple es de aproximadamente 17 horas.

No linealidad

La farmacocinética del nilotinib no es proporcional a la dosis. El estado de equilibrio se alcanza generalmente en el día 8. El aumento de la exposición sérica a nilotinib entre la primera dosis y el estado estacionario es de aproximadamente 2 veces para la dosificación de una vez al día y 3.8 veces para la dosificación de dos veces al día. La exposición sistémica (AUC) de nilotinib en estado estacionario a una dosis de 400 mg dos veces al día fue aproximadamente 13.4% mayor que a una dosis de 300 mg dos veces al día. Las concentraciones mínimas y máximas durante 12 meses fueron aproximadamente 15.7% y 14.8% más altas, respectivamente, después de una dosificación de 400 mg dos veces al día en comparación con una dosificación de 300 mg dos veces al día.

Farmacocinética en poblaciones especiales

No se realizaron estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal o en pacientes pediátricos.

En los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave, el AUC después de la administración de una dosis única de 200 mg de nilotinib fue 35% y 19% superior, respectivamente, que en los pacientes con función hepática normal. La C_{max} estimada de nilotinib en estado estacionario mostró un aumento del 29%, 18% y 22%, respectivamente.

Datos preclínicos

Nilotinib no tuvo efectos en el SNC ni en las funciones respiratorias. Los estudios de seguridad cardíaca in vitro en corazones de conejo aislados demostraron una señal preclínica para la prolongación del intervalo QT (IC_{50} : 0.13 μ M o 68.8 ng/ml, correspondiente a una C_{max} 0.03 veces mayor tras la administración repetida de 800 mg/día en humanos). En un tercio de estos estudios, la tasa de perfusión coronaria disminuyó a partir de concentraciones ≥ 265 ng/ml. Además de la prolongación de la duración del potencial de acción y los cambios durante el potencial de acción (triangularización), así como la fibrilación ventricular en uno de los seis corazones estudiados en concentraciones ≥ 3 μ M (1588 ng/ml, correspondiente a 0.8 veces la

C_{max} tras la administración repetida de 800 mg/día en humanos), no se observaron más parámetros electrofisiológicos significativamente alterados. El nivel de efecto no observado se determinó a 0.3 μM (158.8 ng/ml). Hasta una concentración de 0.5 μM (264.75 ng/ml), nilotinib no causó cambios significativos en el potencial de acción que indicara un efecto pro-arritmico. Esto también se aplica a la actividad ectópica o al proceso de repolarización ventricular.

En estudios in vitro adicionales, las concentraciones terapéuticamente relevantes de 1 a 10 $\mu\text{g/ml}$ de nilotinib dieron lugar a una activación moderada pero significativa de trombocitos. Los biomarcadores para la coagulación de la sangre y la fibrinólisis no se modificaron. En las arterias subcutáneas humanas, nilotinib 1 a 10 μM (529.5 a 5295 ng/ml) causó un débil efecto contráctil. Este efecto no mostró una clara curva de dosis-efecto en las arterias coronarias.

La relevancia clínica de los cambios observados en los estudios in vitro no está clara.

Sin embargo, no se observaron efectos en las mediciones de ECG en perros tratados hasta por 4 semanas o en monos tratados hasta 39 semanas. Del mismo modo, no se observaron efectos sobre la electrofisiología del corazón en un estudio de telemetría especial en perros. Además, no se observaron cambios histopatológicos en corazones de ratas, perros o monos en estudios de toxicidad de dosis repetidas (duración del tratamiento: 2 años, 4 semanas y 39 semanas, respectivamente).

En ratones y ratas tratados durante 13 a 26 semanas, se observaron alteraciones hepáticas reversibles menores, incluyendo un aumento de los niveles de colesterol. Estudios de toxicidad de dosis repetidas de hasta 4 semanas de duración en perros y hasta 9 meses de duración en monos revelaron al hígado como el principal órgano diana de nilotinib. Los cambios observados en la química clínica (aumento de los niveles de enzimas y colesterol) fueron totalmente reversibles después de un período de recuperación de 4 semanas. Los cambios histopatológicos (hiperplasia/hipertrofia de células sinusoidales y el conducto biliar, células de Kupffer y fibrosis periportal) mostraron una tendencia hacia la reversibilidad. La exposición sistémica a dosis más bajas que causan cambios en el hígado en animales (30 mg/kg/día, AUC de 10.7 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$) fue menor que la exposición en seres humanos alcanzada tras la administración repetida de 800 mg de nilotinib diariamente.

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

En un estudio de carcinogenicidad de dos años con administración oral diaria de hasta 40 mg/kg/día en ratas, el órgano diana para lesiones no neoplásicas fue el útero (dilatación, ectasia vascular, hiperplasia de células endoteliales, inflamación y/o hiperplasia epitelial). Estos efectos se observaron después de uno o dos años en animales hembras con dosis de ≥ 5 (AUC 6.6 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$), ≥ 15 (AUC de 32 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$) y ≥ 40 mg/kg/día (AUC 113 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$). Se demostró eritrocitosis/eritrofagocitosis no neoplásica en ganglios linfáticos mesentéricos de animales machos y hembras que recibieron dosis de 40 mg/kg/día (AUC de 90.6 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$).

A dosis de hasta 40 mg/kg/día de nilotinib, no se observó alguna indicación de carcinogenicidad en el estudio de carcinogenicidad de dos años en ratas. La exposición sistémica (AUC en estado estacionario) al nivel de dosis más alto correspondió a alrededor de 2 a 3 veces la exposición de nilotinib en humanos a la dosis de 800 mg/día.

En un estudio de carcinogenicidad en ratones Tg-rasH2 de 26 semanas, en el que se administró nilotinib a 30, 100 y 300 mg/kg/día, se detectaron papilomas/carcinomas a 300 mg/kg, representando aproximadamente 30 a 40 veces (en base al AUC) la exposición humana a la dosis máxima aprobada de 800 mg/día (administrada como 400 mg dos veces al día). El nivel de efectos no observados para las lesiones neoplásicas cutáneas fue 100 mg/kg/día, lo que representa aproximadamente 10 a 20 veces la exposición humana de la dosis máxima aprobada de 800 mg/día (administrada 400 mg dos veces al día). Los principales órganos diana de las lesiones no neoplásicas fueron la piel (hiperplasia epidérmica), los dientes en crecimiento (degeneración/atrofia del órgano del esmalte de los incisivos superiores e inflamación del epitelio gingival/odontogénico de los incisivos) y el timo (aumento de la incidencia y/o gravedad de linfocitos disminuidos). Se observaron lesiones no neoplásicas en exposiciones de aproximadamente 3 a 4 veces la exposición humana (con base en la AUC) de la dosis máxima aprobada de 800 mg/día (administrada como 400 mg dos veces al día).

No se observaron efectos en el recuento de espermatozoides/motilidad o en la fertilidad en ratas macho y hembra hasta la dosis diaria más alta administrada de 180 mg/kg/día de nilotinib. Esta dosis corresponde aproximadamente a cinco veces la dosis recomendada (=800 mg/día) en humanos, basada en la exposición clínica en estado estacionario. Nilotinib no indujo teratogenicidad, pero mostró embriotoxicidad y fetotoxicidad en dosis que también mostraron toxicidad materna. Se observó una mayor pérdida posterior a la implantación, tanto en el estudio de fertilidad como en el estudio de embriotoxicidad en ratas. La letalidad embrionaria y los efectos fetales en ratas (principalmente disminución del peso fetal y variaciones viscerales y esqueléticas, incluyendo fusión craneal prematura) y el aumento de resorción fetal y variaciones esqueléticas en conejos se produjeron en los estudios de embriotoxicidad. La exposición a nilotinib en niveles de efectos adversos no observados fue generalmente menor o igual que en humanos después de dosis repetidas de 800 mg/día.

En un estudio prenatal y posnatal, la administración oral de 60 mg/kg de nilotinib a ratas hembras desde el día 6 de la gestación hasta el día 21 o 22 después del parto dio como resultado efectos maternos (reducción del consumo de alimentos y menor aumento de peso corporal) y un período de gestación prolongado. La dosis materna de 60 mg/kg se asoció con disminución del peso corporal en perros y cambios en algunos parámetros de desarrollo físico. El despliegue del pabellón, erupción de los dientes y apertura ocular ocurrieron en promedio un día antes (ver "Embarazo/Lactancia").

En este estudio, a una dosis de 20 mg/kg, no se produjeron efectos adversos en los animales maternos ni en la descendencia. La exposición sistémica a aproximadamente 20 mg/kg corresponde a la de los pacientes que reciben 800 mg de nilotinib diariamente.

Con base en una reducción del peso corporal en ambos sexos y en la separación prepuccial retardada potencialmente asociada en animales machos, se consideró que el NOEL (nivel de efecto no observado) en ratas jóvenes era de 6 mg/kg/día (correspondiente a una AUC de: machos = 7.3 µg/ml*h y hembras = 18.3 µg/ml*h al final del tratamiento). En general, el perfil de toxicidad en ratas jóvenes fue comparable al observado en ratas adultas y los animales jóvenes no mostraron mayor sensibilidad. La reducción de la ganancia de peso corporal y el consumo de alimentos observados a una dosis de 20 mg/kg/día se resolvieron después de finalizar la administración de nilotinib.

Después de la administración de una dosis única de 20 mg (^{14}C) -nilotinib / kg a ratas lactantes, se descubrió que el fármaco original y sus metabolitos pasaban a la leche. La relación global de leche a plasma para la exposición a la radiactividad total, calculada con valores de $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ y $\text{AUC}_{0-\infty}$, fue de aproximadamente 2. No se encontraron metabolitos de nilotinib específicos de rata que se producen exclusivamente en la leche. Aplicando los datos de ratas a los humanos, se supone que la cantidad máxima de nilotinib y / o sus metabolitos a los que un bebé amamantado podría estar expuesto por el consumo de 1 litro de leche materna por día es el 0.26% de la dosis para adultos de 400 mg.

Se demostró que nilotinib absorbe la luz en el rango UV-B y UV-A, se distribuye en la piel y muestra potencial fototóxico in vitro. Sin embargo, no se observó fototoxicidad en estudios preclínicos in vivo.

Incompatibilidades

No aplicable

Otra información

Vida útil

36 meses

No utilizar después de la fecha de caducidad (= EXP) impresa en el envase.

Precauciones especiales de conservación

Almacenar en el envase original. No conservar a temperatura superior a 30 °C. Mantener fuera del alcance de los niños.

Instrucciones de uso y manipulación

Seguir las regulaciones para fármacos citostáticos cuando se manipule o elimine Tasigna (ver “Dosificación/Administración”).

Presentaciones

Tasigna 150 mg Cápsulas: Caja x 2, 4, 7, 8, 14, 28, 40, 42, 112, 120 en blíster. Tasigna

200 mg Cápsulas: Caja x 2, 4, 7, 8, 14, 28, 40, 42, 112, 120 en blíster.

No todas las presentaciones podrían ser comercializadas.

Información revisada por última vez

Noviembre 2021 (sitio web de Swissmedic)

® = Marca registrada