Tirkanib
Nilotinib 150 mg y 200 mg

CÁPSULAS DURAS
Vía de administración oral

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

COMPOSICIÓN
Cada cápsula dura de ***TIRKANIB* 150 mg** contiene: Nilotinib 150 mg (equivalente a 170,54 mg de Nilotinib clorhidrato dihidrato). Excipientes: lactosa monohidrato, crospovidona, poloxamero 188, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, capsulas de gelatina.
Cada cápsula dura de ***TIRKANIB* 200 mg** contiene: Nilotinib 200 mg (equivalente a 227,38 mg de Nilotinib clorhidrato dihidrato). Excipientes: lactosa monohidrato, crospovidona, poloxamero 188, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, capsulas de gelatina. **Este medicamento contiene tartrazina como colorante.**

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína quinasa.
Código ATC: L01XE08

INDICACIONES
TIRKANIB está indicado para el tratamiento de:
- Pacientes adultos y pediátricos con Leucemia Mieloide Crónica (LMC) cromosoma Filadelfia positivo (Ph+), de nuevo diagnóstico, en fase crónica.
- Pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica y en fase acelerada, con resistencia o intolerancia a un tratamiento previo, incluido imatinib.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con LMC.
El tratamiento debe prolongarse mientras se observe beneficio o hasta una toxicidad inaceptable.
Si el paciente olvida una dosis, no debe tomar una dosis adicional, sino esperar a la siguiente, según la pauta establecida.
Posología para pacientes adultos con LMC cromosoma Filadelfia positivo
La dosis recomendada es:
- 300 mg dos veces al día en pacientes con LMC de nuevo diagnóstico en fase crónica,
- 400 mg dos veces al día en pacientes con LMC en fase crónica o fase acelerada con resistencia o intolerancia al tratamiento previo.

Pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que han sido tratados con Nilotinib en primera línea y que han alcanzado una respuesta molecular profunda (RM4.5) mantenida
Se podría considerar la suspensión del tratamiento en los pacientes elegidos con LMC Ph+ en fase crónica que hayan estado en tratamiento con Nilotinib 300 mg dos veces al día durante un mínimo de 3 años y con respuesta molecular profunda mantenida durante un mínimo de un año antes de la suspensión del tratamiento. La suspensión de Nilotinib debe iniciarla un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con LMC.
En los pacientes elegidos que suspendan el tratamiento con Nilotinib se deben monitorear los niveles de transcritos de BCR-ABL y el recuento sanguíneo completo mensualmente durante un año, posteriormente, cada 6 semanas durante el segundo año y después, cada 12 semanas. El monitoreo de los niveles de los transcriptos BCR-ABL se debe realizar con una prueba cuantitativa de diagnóstico validada que mida los niveles de respuesta molecular en la EI con una sensibilidad de al menos RM4.5 (BCR-ABL/ABL≤0,0032% EI).
Los pacientes que durante la etapa libre de tratamiento pierdan la RM4 (RM4=BCR-ABL/ABL≤0 ,01% EI) pero no la RMM (RMM=BCR-ABL/ABL≤0,1% EI), se les debe controlar los niveles de transcriptos de BCR-ABL cada 2 semanas hasta que los niveles de BCR-ABL vuelvan a un rango entre RM4 y RM4.5. Los pacientes que mantienen los niveles de BCR-ABL entre RMM y RM4 durante un mínimo de 4 mediciones consecutivas pueden regresar al programa de control original.
Los pacientes que pierdan la RMM deben reiniciar el tratamiento en las 4 semanas posteriores a conocerse la pérdida de respuesta. El tratamiento con Nilotinib se debe reiniciar a 300 mg dos veces al día o, si el paciente había reducido dosis antes de suspender el tratamiento, con una dosis reducida de 400 mg una vez al día. Se debe monitorear los niveles de transcriptos de BCR-ABL mensualmente a los pacientes que reinician el tratamiento con Nilotinib hasta que se restablezca la RMM y posteriormente, cada 12 semanas.
Pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que han alcanzado una respuesta molecular profunda (RM4.5) mantenida con Nilotinib tras tratamiento previo con imatinib
Se puede considerar la suspensión del tratamiento en los pacientes elegidos con LMC Ph+ en fase crónica que hayan estado en tratamiento con Nilotinib durante un mínimo de 3 años y con respuesta molecular profunda mantenida durante un mínimo de un año antes de la suspensión del tratamiento. La suspensión de Nilotinib debe ser iniciada por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con LMC.
En los pacientes elegidos que suspendan el tratamiento con Nilotinib se deben monitorear los niveles de transcriptos de BCR-ABL y el recuento sanguíneo completo mensualmente durante un año, posteriormente, cada 6 semanas durante el segundo año y después, cada 12 semanas. El monitoreo de los niveles de los transcriptos BCR-ABL se debe realizar con una prueba cuantitativa de diagnóstico validada que mida los niveles de respuesta molecular en la EI con una sensibilidad de al menos RM4.5 (BCR-ABL/ABL≤0,0032% EI).
Los pacientes que hayan confirmado la pérdida de RM4 (RM4=BCR-ABL/ABL≤0,01% EI) durante la etapa libre de tratamiento (dos medidas consecutivas separadas al menos por 4 semanas, mostrando la pérdida de RM4) o la pérdida de respuesta molecular mayor (RMM=BCR-ABL/ABL≤0,1% EI) deben reiniciar el tratamiento en las 4 semanas posteriores a conocerse la pérdida de respuesta. El tratamiento con Nilotinib se debe reiniciar con 300 mg o 400 mg dos veces al día. Se deben monitorear los niveles de transcriptos de BCR-ABL mensualmente a los pacientes que reinician el tratamiento con Nilotinib hasta que se restablezca la respuesta molecular mayor previa o la RM4 y posteriormente, cada 12 semanas.
Ajustes o modificaciones de la dosis
Puede ser necesario una interrupción temporal y/o una reducción de la dosis de ***TIRKANIB*** por toxicidades hematológicas (neutropenia, trombocitopenia) que no estén relacionadas con la leucemia de base (ver **Tabla 1**).

Tabla 1: Ajuste de dosis por neutropenia y trombocitopenia

Pacientes adultos con LMC de nuevo diagnóstico en fase crónica a 300 mg dos veces al día y con LMC en fase crónica resistente o intolerante a imatinib a 400 mg dos veces al día	RAN* <1,0 x 10^9/l y/o recuento de plaquetas <50 x 10^9/l	1. Se debe interrumpir el tratamiento con Nilotinib, y controlar los hemogramas. 2. Se debe reanudar el tratamiento a las 2 semanas a la dosis previa cuando RAN >1,0 x 10^9/l y/o el recuento de plaquetas >50 x 10^9/l. 3. Si el hemograma se mantiene bajo, puede ser necesaria una reducción de la dosis a 400 mg una vez al día.
Pacientes adultos con LMC en fase acelerada resistente o intolerante a imatinib a 400 mg dos veces al día	RAN* <0,5 x 10^9/l y/o recuento de plaquetas <10 x 10^9/l	1. Se debe interrumpir el tratamiento con Nilotinib, y controlar los hemogramas. 2. Se debe reanudar el tratamiento a las 2 semanas a la dosis previa cuando RAN >1,0 x 10^9/l y/o el recuento de plaquetas >20 x 10^9/l. 3. Si el hemograma se mantiene bajo, puede ser necesaria una reducción de la dosis a 400 mg una vez al día.

*RAN = Recuento absoluto de neutrófilos

Si el paciente desarrolla toxicidad no hematológica clínicamente significativa, moderada o grave, se debe interrumpir el tratamiento, vigilarlo y/o tratarlo. Cuando la toxicidad se haya resuelto puede reanudarse el tratamiento con dosis de 400 mg una vez al día en adultos, si la dosis anterior era 300 mg dos veces al día en pacientes con LMC de nuevo diagnóstico en fase crónica o de 400 mg dos veces al día en pacientes con LMC en fase crónica y fase acelerada resistentes o intolerantes a imatinib. Si la dosis anterior era 400 mg una vez al día en adultos, el tratamiento debe suspenderse. Si se considera clínicamente adecuado, deberá considerarse el escalado de la dosis a la dosis inicial de 300 mg dos veces al día en pacientes adultos con LMC de nuevo diagnóstico en fase crónica o a 400 mg dos veces al día en pacientes adultos con LMC en fase crónica o acelerada resistentes o intolerantes a imatinib.
Aumento de la lipasa sérica: Para elevaciones de lipasa sérica de grado 3-4, deberá reducirse la dosis en pacientes adultos a 400 mg una vez al día o bien interrumpir el tratamiento.
Aumento de la bilirrubina y las transaminasas hepáticas: Para elevaciones de bilirrubina y transaminasas hepáticas de grado 3-4 en pacientes adultos, deberá reducirse la dosis a 400 mg una vez al día o bien interrumpir el tratamiento.
Poblaciones especiales
Pacientes de edad avanzada
No se observaron diferencias importantes respecto a la seguridad y eficacia en pacientes de ≥65 años comparadas con adultos de entre 18 y 65 años.
Insuficiencia renal
En pacientes con insuficiencia renal no se espera una disminución en el *clearance* corporal total, puesto que Nilotinib y sus metabolitos no se excretan por vía renal.
Insuficiencia hepática
La insuficiencia hepática tiene un efecto moderado sobre la farmacocinética de Nilotinib. No se considera necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, los pacientes con insuficiencia hepática deberán tratarse con precaución.
Trastornos cardíacos
Deberá utilizarse con precaución en pacientes con alteraciones cardíacas relevantes.
Se han notificado aumentos en los niveles de colesterol plasmático total con el tratamiento con Nilotinib. Se debe determinar el perfil lipídico antes de iniciar el tratamiento con Nilotinib, a los 3 y 6 meses, y al menos anualmente durante el tratamiento crónico.
Se han notificado aumentos en los niveles de glucosa en sangre con el tratamiento con Nilotinib. Se debe evaluar la glucemia antes de iniciar el tratamiento con Nilotinib y monitorearla durante el tratamiento.
Población pediátrica
Se ha establecido la seguridad y la eficacia de Nilotinib en pacientes de 2 a 18 años con LMC Ph+ en fase crónica. No existe experiencia en pacientes pediátricos < 2 años o con LMC en fase acelerada o crisis blástica. No existen datos de pacientes pediátricos de nuevo diagnóstico < 10 años y hay pocos datos en < 6 años con resistencia o intolerancia a imatinib.
Forma de administración
TIRKANIB se debe tomar dos veces al día con aproximadamente 12 horas entre las dos administraciones y no se debe tomar junto con la comida. Las cápsulas duras se deben tragar enteras, con agua. No se debe ingerir alimentos durante las dos horas previas a la administración de la dosis ni durante, al menos, una hora después.
Para pacientes que no puedan tragar las cápsulas duras, el contenido de estas puede dispersarse en una cucharadita de compota de manzana (puré de manzana) y se debe tomar inmediatamente. No se debe utilizar más de una cucharadita de compota de manzana ni otro alimento aparte de esta.

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la composición.
No administrar a personas alérgicas a la tartrazina.

ADVERTENCIAS
Mielosupresión
El tratamiento con Nilotinib se ha asociado a trombocitopenia, neutropenia y anemia (grado 3-4 según el *Common Toxicity Criteria del National Cancer Institute*). Se produce con más frecuencia en pacientes con LMC resistentes o intolerantes a imatinib, en particular con LMC en fase acelerada. Se deben realizar hemogramas completos cada dos semanas durante los 2 primeros meses y posteriormente cada mes, o con la frecuencia indicada clínicamente. En general, la mielosupresión fue reversible y se controló suspendiendo la administración de Nilotinib de forma temporal o con una reducción de la dosis.
Prolongación del intervalo QT
Se ha observado que Nilotinib prolonga la repolarización cardíaca ventricular de forma dependiente de la concentración, medida por el intervalo QT del electrocardiograma (ECG) en pacientes adultos y pediátricos. Puede producirse una prolongación significativa del intervalo QT cuando se administra Nilotinib de forma no adecuada con inhibidores potentes de CYP3A4, con fármacos con una capacidad conocida de prolongar el intervalo QT y/o con alimentos. La presencia de hipopotasemia e hipomagnesemia pueden incrementar este efecto. La prolongación del intervalo QT puede exponer a los pacientes a un riesgo mortal. Nilotinib se debe utilizar con precaución en pacientes que presentan o que tienen un riesgo importante de desarrollar una prolongación del intervalo QTc, tales como:
- Con prolongación de QT largo congénita.
- Con enfermedad cardíaca significativa o no controlada, incluyendo infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina inestable o bradicardia clínicamente significativa.
- En tratamiento con fármacos antiarrítmicos u otras sustancias que puedan provocar una prolongación del intervalo QTc.

Se recomienda realizar un ECG basal antes de iniciar el tratamiento con Nilotinib y según esté clínicamente indicado para evaluar el efecto sobre el intervalo QTc. La hipopotasemia o hipomagnesemia deberán corregirse antes de la administración de Nilotinib y se deberán controlar periódicamente durante el tratamiento.
Muerte súbita
Se han notificado casos poco frecuentes (0,1 a 1%) de muertes súbitas en pacientes con LMC en fase crónica o fase acelerada resistentes o intolerantes a imatinib que tienen antecedentes de enfermedad cardíaca o factores de riesgo cardíaco significativos. En general, los pacientes presentaban comorbilidades y estaban recibiendo medicación concomitante. Las alteraciones de la repolarización ventricular pueden ser factores contributivos. No se han notificado casos de muerte súbita en el estudio Fase III en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico.
Retención de líquidos y edema
Se observaron con poca frecuencia (0,1 a 1%) formas graves de retención de líquidos tales como derrame pleural, edema pulmonar y derrame pericárdico en un estudio Fase III en pacientes con LMC de nuevo diagnóstico. Se observaron eventos similares en informes poscomercialización. El aumento rápido e inesperado del peso se debe estudiar cuidadosamente. Si aparecen signos de retención grave de líquidos durante el tratamiento con Nilotinib, se debe evaluar la etiología y tratar a los pacientes en consecuencia.
Eventos cardiovasculares
Se notificaron eventos cardiovasculares en un estudio Fase III aleatorizado en pacientes con LMC de nuevo diagnóstico y en informes poscomercialización. Se debe indicar a los pacientes que busquen atención médica inmediata si experimentan signos o síntomas agudos de acontecimientos cardiovasculares. Se debe evaluar el estado cardiovascular y controlar activamente los factores de riesgo cardiovasculares durante el tratamiento con Nilotinib de acuerdo con las respectivas guías de diagnóstico y tratamiento.
Reactivación del virus de la hepatitis B
Se han producido reactivaciones de la hepatitis B en portadores crónicos del virus después de la administración de inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. En algunos casos se produjo insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que llevó a un trasplante de hígado o a un desenlace mortal.
Antes de comenzar el tratamiento con Nilotinib se deben solicitar pruebas para detectar la infección por VHB. Se debe realizar una interconsulta con un hepatólogo antes de comenzar el tratamiento en pacientes con una serología positiva para hepatitis B (incluyendo a aquellos con enfermedad activa), y en los que presente un resultado positivo durante el tratamiento. Los portadores del VHB que necesiten tratamiento con Nilotinib deben ser controlados estrechamente para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB a lo largo de todo el tratamiento y durante varios meses después de finalizado.
Monitoreo especial de pacientes con LMC en fase crónica que han alcanzado una respuesta molecular profunda
Elegibilidad para la suspensión del tratamiento
Los pacientes elegidos que hayan confirmado la expresión de los transcritos BCR-ABL típicos, e13a2/b2a2 o e14a2/b3a2, pueden ser considerados para la suspensión del tratamiento. Los pacientes deben tener transcritos de BCR-ABL típicos que permitan la cuantificación de BCR-ABL, la evaluación de la profundidad de la respuesta molecular y la determinación de una posible pérdida de respuesta molecular después de la interrupción del tratamiento con Nilotinib.
Monitoreo de los pacientes que han suspendido el tratamiento
El monitoreo frecuente de los niveles de transcritos de BCR-ABL en los pacientes elegidos para la suspensión del tratamiento se debe realizar con una prueba de diagnóstico cuantitativa validada que mida los niveles de respuesta molecular con una sensibilidad de al menos RM4.5 (BCR-ABL/ABL≤0,0032% EI). Los niveles de transcritos de BCR-ABL deben ser evaluados antes y durante la suspensión del tratamiento.
La pérdida de respuesta molecular mayor (RMM=BCR-ABL/ABL≤0,1% EI) o la pérdida confirmada de RM4 (dos medidas consecutivas separadas al menos por 4 semanas, mostrando una pérdida de RM4 (RM4=BCR-ABL/ABL≤0,01% EI) llevarían a reiniciar el tratamiento en las 4 semanas posteriores a conocer la pérdida de respuesta. La recaída molecular puede ocurrir durante la etapa libre de tratamiento y aún no se disponen de datos a largo plazo. Por ello, para detectar posibles pérdidas de respuesta es muy importante realizar un monitoreo frecuente de los niveles de transcritos BCR-ABL y un hemograma completo. En los pacientes que no hayan logrado una RMM después de tres meses desde el reinicio del tratamiento, se debe realizar una prueba de mutación del dominio quinasa de BCR-ABL.
Síndrome de lisis tumoral
Antes de iniciar el tratamiento con Nilotinib, se recomienda la corrección de la deshidratación clínicamente significativa y el tratamiento de los niveles altos de ácido úrico, debido a la posible aparición del síndrome de lisis tumoral (SLT).
Lactosa
Las cápsulas duras de Nilotinib contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.
TIRKANIB 150 mg puede producir reacciones alérgicas porque contiene Azorrubina laca alumínica. Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.
TIRKANIB 200 mg puede producir reacciones alérgicas porque contiene FD&C Amarillo N°5 y Colorante FD&C Amarillo N°6. Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

PRECAUCIONES
Pruebas de laboratorio y controles
Lípidos en sangre
Se recomienda determinar los perfiles lipídicos antes de iniciar el tratamiento con Nilotinib, a los 3 y 6 meses, y al menos anualmente durante el tratamiento crónico.
Glucemia
Se recomienda evaluar la glucemia antes de iniciar el tratamiento con Nilotinib y durante el tratamiento, según esté clínicamente indicado. Si los resultados de las pruebas justifican el tratamiento, los médicos deben seguir sus estándares de práctica locales y las guías de tratamiento.
Lipasa sérica
Se han observado elevaciones de la lipasa sérica. Se recomienda precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis. En caso de que las elevaciones de la lipasa estén acompañadas por síntomas abdominales, se deberá interrumpir el tratamiento con Nilotinib y excluir la presencia de pancreatitis.
Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción
Nilotinib se puede administrar en combinación con factores de crecimiento hematopoyético como eritropoyetina o factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF), si está indicado clínicamente. Se puede administrar con hidroxiurea o anagrelida si está clínicamente indicado.
Nilotinib se metaboliza principalmente en el hígado y también es un sustrato de la glicoproteína-P (gp-P), una bomba de eflujo de múltiples medicamentos. Por lo tanto, la absorción y subsiguiente eliminación de Nilotinib absorbido sistémicamente, pueden verse influenciadas por sustancias que afecten a CYP3A4 y/o a gp-P.
Sustancias que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Nilotinib
La administración conjunta de Nilotinib con imatinib (un sustrato e inhibidor de gp-P y de CYP3A4), mostró un ligero efecto inhibidor sobre CYP3A4 y/o gp-P. El AUC de imatinib aumentó entre el 18% y el 39%, y el AUC de Nilotinib aumentó entre el 18% y el 40%. Es poco probable que estos cambios sean clínicamente importantes.
La exposición a Nilotinib en pacientes sanos aumentó 3 veces cuando se administró juntamente con ketoconazol, un inhibidor potente de CYP3A4. Por lo tanto, se debe evitar el tratamiento concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4, incluyendo, aunque no de manera exclusiva, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, claritromicina y telitromicina. En caso de que se requiera el tratamiento con alguno de estos medicamentos, se recomienda interrumpir el Nilotinib, si es posible. En caso de que no sea posible la interrupción temporal del tratamiento, se deberá realizar un control con ECG para evaluar el intervalo QT. También podría esperarse un aumento en la exposición a Nilotinib con inhibidores moderados de CYP3A4. Deberán considerarse medicamentos concomitantes alternativos sin inhibición o con una mínima inhibición de CYP3A4.
Sustancias que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de Nilotinib
La rifampicina, un inductor potente del CYP3A4 disminuye la $C_{máx}$ de Nilotinib un 64% y reduce el AUC de Nilotinib un 80%. No deben administrarse conjuntamente rifampicina y Nilotinib.
La administración concomitante de otros medicamentos que inducen CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y hierba de San Juan) es asimismo probable que reduzca la exposición a Nilotinib a un grado clínicamente relevante. En pacientes para los cuales están indicados los inductores de CYP3A4, deberán utilizarse agentes alternativos con menor potencial de inducción enzimática.
Nilotinib tiene una solubilidad dependiente del pH, con una menor solubilidad a un pH más alto. En individuos sanos que tomaron 40 mg de esomeprazol una vez al día durante 5 días, el pH gástrico aumentó significativamente, pero la absorción de Nilotinib sólo disminuyó de forma discreta (disminución de un 27% de la $C_{máx}$ y disminución de un 34% del $AUC_{0-\infty}$). Nilotinib puede utilizarse de forma concomitante con esomeprazol y otros inhibidores de la bomba de protones, en caso necesario.
En un estudio con pacientes sanos, no se observó ningún cambio significativo en la farmacocinética de Nilotinib cuando se administró una dosis única de 400 mg de Nilotinib 10 horas después y 2 horas antes de famotidina. Por lo tanto, cuando es necesario el uso concomitante de un bloqueador H2, se puede administrar aproximadamente 10 horas antes y a 2 horas después de la dosis de Nilotinib.
En el mismo estudio anterior, la administración de un antiácido (hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio/simeticona) 2 horas antes o después de una dosis única de 400 mg de Nilotinib tampoco alteró la farmacocinética de Nilotinib. Por lo tanto, si es necesario, se puede administrar un antiácido aproximadamente 2 horas antes o 2 horas después de la dosis de Nilotinib.
Sustancias cuya concentración plasmática puede verse alterada por Nilotinib
In vitro, Nilotinib es un inhibidor relativamente potente de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 y UGT1A1, con un valor Ki inferior para CYP2C9 (Ki=0,13 μM).
Un estudio de interacción fármaco-fármaco de dosis única en voluntarios sanos con 25 mg de warfarina, un sustrato sensible a CYP2C9, y 800 mg de Nilotinib, no dio como resultado ningún cambio en los parámetros farmacocinéticos o farmacodinámicos de la warfarina, medidos como tiempo de protrombina (PT) e índice normalizado internacional (RIN). No existen datos en estado estacionario. Este estudio sugiere que una interacción fármaco-fármaco clínicamente significativa entre Nilotinib y warfarina es menos probable hasta una dosis de 25 mg de warfarina. Debido a la falta de datos en estado estacionario, se recomienda el control de los marcadores farmacodinámicos de la warfarina (RIN o PT) tras el inicio del tratamiento con Nilotinib (como mínimo durante las 2 primeras semanas).
En pacientes con LMC, la administración de 400 mg de Nilotinib dos veces al día durante 12 días aumentó la exposición sistémica (AUC y $C_{máx}$) de midazolam oral (un sustrato del CYP3A4) 2,6 y 2,0 veces, respectivamente. Nilotinib es un inhibidor moderado del CYP3A4. Como resultado, la exposición sistémica de otros medicamentos metabolizados principalmente por el CYP3A4 (por ejemplo, algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa) puede verse aumentada cuando se administren juntamente con Nilotinib. Un monitoreo apropiado y un ajuste de dosis pueden ser necesarios para medicamentos que son sustratos del CYP3A4 y que tienen un estrecho margen terapéutico (incluyendo, pero no limitado a al fentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, sirolimus y tacrolimus) cuando se administran juntamente con Nilotinib.
Medicamentos antiarrítmicos y otras sustancias que pueden prolongar el intervalo QT
Nilotinib debe utilizarse con precaución en pacientes que tienen o pueden desarrollar una prolongación del intervalo QT, incluyendo aquellos en tratamiento con medicamentos antiarrítmicos como amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina y sotalol y otros que pueden causar una prolongación del intervalo QT como cloroquina, halofantrina, claritromicina, haloperidol, metadona y moxifloxacina.
Interacciones con alimentos
La absorción y biodisponibilidad de Nilotinib aumentan cuando se toma con alimentos, provocando una concentración plasmática más elevada Debe evitarse tomar jugo de pomelo y otros alimentos inhibidores de CYP3A4.
Población pediátrica
Solo se han realizado estudios de interacción en adultos.
Uso en poblaciones especiales
Uso en insuficiencia hepática
La insuficiencia hepática tiene un efecto moderado sobre la farmacocinética de Nilotinib. La administración de una dosis única de 200 mg de Nilotinib provocó aumentos del AUC de 35%, 35% y 19% en individuos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación a un grupo control de individuos con función hepática normal. La $C_{máx}$ prevista del estado estacionario de Nilotinib mostró un aumento de 29%, 18% y 22%, respectivamente. Los estudios clínicos han excluido pacientes con alanino aminotransferasa (ALT) y/o aspartato aminotransferasa (AST) >2,5 veces (o >5, si está relacionado con la enfermedad) al límite superior del intervalo normal (X LSN) y/o bilirrubina total >1,5 x LSN. El metabolismo de Nilotinib es principalmente hepático; como los pacientes con insuficiencia hepática podrían presentar un aumento de la exposición a Nilotinib se deberán tratar con precaución (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).
Uso en pacientes con gastrectomía total
La biodisponibilidad de Nilotinib puede reducirse en pacientes con gastrectomía total. Debe considerarse un seguimiento más frecuente de estos pacientes.
Fertilidad, embarazo y lactancia
Mujeres en edad fértil/Anticonceptivos
Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos altamente efectivos durante el tratamiento con Nilotinib y hasta dos semanas después de finalizado.
Embarazo
No hay datos o estos son limitados relativos al uso de Nilotinib en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Nilotinib no debería utilizarse durante el embarazo excepto si la situación clínica de la mujer así lo amerita. Si se utiliza durante el embarazo, la paciente debe estar informada del posible riesgo sobre el feto.
Si una mujer en tratamiento con Nilotinib está considerando quedar embarazada, se debe evaluar la suspensión del tratamiento. Hay datos limitados de embarazos en pacientes mientras se intenta la Remisión Libre de Tratamiento (RLT). Si se planea el embarazo durante la fase de RLT, se debe informar a la paciente de la posibilidad de tener que reiniciar el tratamiento con Nilotinib durante el embarazo.
Lactancia
Se desconoce si Nilotinib se excreta en la leche materna. Los datos toxicológicos disponibles en animales muestran que Nilotinib se excreta en la leche. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes. Nilotinib no se debe utilizar durante la lactancia.
Fertilidad
Los estudios en animales no mostraron un efecto sobre la fertilidad en ratas macho y hembras.
Datos preclínicos sobre seguridad
Se han realizado estudios con Nilotinib para evaluar la farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, toxicidad reproductiva, fototoxicidad y carcinogenicidad (ratas y ratones).
Nilotinib no mostró efectos sobre las funciones del sistema nervioso central (SNC) o respiratorias. Estudios de seguridad cardíaca *in vitro* mostraron una señal preclínica de prolongación del intervalo QT por Nilotinib.
Estudios de toxicidad a dosis repetidas mostraron que el órgano diana de toxicidad causada por Nilotinib era el hígado. Las alteraciones incluyeron un aumento de la actividad ALT y fosfatasa alcalina (FAL), y hallazgos histopatológicos (principalmente hiperplasia/hipertrofia de la célula sinusoidal o célula Kupffer, hiperplasia del conducto biliar y fibrosis periportal). En general los cambios en la química clínica fueron completamente reversibles después de un período de recuperación de cuatro semanas y las alteraciones histológicas mostraron una reversibilidad parcial. Las exposiciones a los niveles de dosis más bajos a las que se observaron efectos sobre el hígado fueron menores que la exposición en humanos a una dosis de 800 mg/día. En ratas, perros y monos se observó un aumento del nivel de colesterol, mayoritariamente reversible.
Los estudios de genotoxicidad en sistemas bacterianos *in vitro* y en sistemas de mamíferos *in vitro* e *in vivo* con y sin activación metabólica no revelaron ninguna evidencia de potencial mutagénico para Nilotinib.
En el estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas, el órgano diana más importante para lesiones no neoplásicas fue el útero (dilatación, ectasia vascular, hiperplasia celular endotelial, inflamación y/o hiperplasia epitelial). No se encontró evidencia de carcinogenicidad tras la administración de Nilotinib a 5, 15 y 40 mg/kg/día. La exposición (en términos de AUC) a la dosis más alta representó aproximadamente de 2 a 3 veces la exposición diaria humana a Nilotinib en el estado estacionario (en base a la AUC) a la dosis de 800 mg/día.
En un estudio de 26 semanas sobre carcinogenicidad en ratones, en los que se administró 30, 100 y 300 mg/kg/día de Nilotinib, se detectaron papilomas cutáneos/carcinomas a 300 mg/kg, lo que representa aproximadamente de 30 a 40 veces (en términos de AUC) la dosis máxima aprobada en humanos de 800 mg/día (administrada como 400 mg dos veces al día). El nivel de efecto no observado (NOEL) para las lesiones

007987-0525 (1)

neoplásicas de piel fue de 100 mg/kg/día, lo que representa aproximadamente de 10 a 20 veces la dosis máxima aprobada en humanos de 800 mg/día (administrada como 400 mg dos veces al día). Los principales órganos afectados de lesiones no neoplásicas fueron la piel (hiperplasia epidérmica), el crecimiento de los dientes (degeneración/atrofia del órgano del esmalte de los incisivos superiores y la inflamación de la encía/epitelio odontogénico de los incisivos) y el timo (aumento de la incidencia y/o la gravedad de la disminución de los linfocitos).
Nilotinib no indujo teratogenicidad, pero mostró embrio y fetotoxicidad a dosis que también mostraron toxicidad materna. Se observó un aumento en las pérdidas posimplantación en estudios de fertilidad, con tratamiento en machos y hembras, y en el estudio de embriotoxicidad, con tratamiento de hembras. En los estudios de embriotoxicidad se observó letalidad embriológica y efectos fetales cambios viscerales y esqueléticos) en ratas y un aumento de la resorción de fetos y modificaciones esqueléticas en conejos. En un estudio de desarrollo pre y posnatal en ratas, la exposición materna a Nilotinib causó una reducción en el peso corporal de las crías con cambios asociados en los parámetros de desarrollo físico, así como una reducción en los índices de apareamiento y fertilidad de las crías. La exposición a Nilotinib en hembras a niveles de no observación de efectos adversos (NOEA) fue generalmente menor o igual a la de los humanos a dosis de 800 mg/día.
En un estudio de desarrollo juvenil, se administró Nilotinib por vía oral mediante una sonda a ratas jóvenes desde la primera semana posparto hasta que eran adultos jóvenes. Los animales jóvenes no mostraron una sensibilidad aumentada a Nilotinib comparado con los adultos. Además, el perfil de toxicidad en ratas jóvenes fue comparable al observado en ratas adultas.
No se observaron efectos sobre el recuento/movilidad espermática ni sobre la fertilidad en ratas macho o hembra hasta la dosis más alta probada, aproximadamente 5 veces la dosis recomendada en humanos.
Se observó que Nilotinib absorbe la luz en el rango de UV-B y UV-A, se distribuye en la piel y muestra un potencial fototóxico *in vitro*, pero no se observaron efectos *in vivo*. Por lo tanto, se considera que el riesgo de que Nilotinib cause fotosensibilidad en los pacientes es bajo.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Nilotinib no tiene influencia en la capacidad para conducir o utilizar maquinaria, o este es insignificante. Sin embargo, se recomienda que los pacientes que sufran mareos, fatiga, alteraciones de la vista u otros efectos adversos con un posible impacto sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas de forma segura, deberán abstenerse de realizar estas actividades mientras se mantengan estos efectos adversos.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a Nilotinib de un total de 717 pacientes adultos de un estudio Fase III aleatorizado en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica de nuevo diagnóstico tratados a la dosis recomendada de 300 mg dos veces al día (n=279) y de un estudio abierto y multicéntrico Fase II en pacientes adultos con LMC resistentes o intolerantes a imatinib en fase crónica (n=321) y en fase acelerada (n=137) tratados a la dosis recomendada de 400 mg dos veces al día. También se proporciona información de seguridad de dos estudios de suspensión del tratamiento con Nilotinib.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican por categorías de frecuencias utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1000 a < 1/100), raras (≥ 1/10000 a <1/1000), muy raras (<1/10000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).
Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Reacciones adversas notificadas de forma más frecuente en los estudios clínicos con Nilotinib

En la Tabla 2 se muestran las reacciones adversas no hematológicas (excluyendo los valores de laboratorio anormales) que se notificaron en al menos el 5% de los pacientes adultos en los estudios clínicos con Nilotinib, que han servido como base para las indicaciones aprobadas.

Tabla 2: Reacciones adversas no hematológicas (≥ 5% de todos los pacientes)*

	LMC-FC de nuevo diagnóstico 300 mg dos veces al día n=279			LMC-FC y LMC-FA resistente o intolerante a imatinib 400 mg dos veces al día n=458				
	Análisis a los 60 meses			Análisis a los 24 meses				
Clasificación de órganos del sistema/ Reacción adversa	**Frecuencia**	**Todos los grados %**	**Grados 3-4 %**	**Frecuencia**	**Todos los grados %**	**Grados 3-4 %**	**LMC- FC n=321 Grado 3-4 %**	**LMC- FA n=137 Grado 3-4 %**
Trastornos del metabolismo y de la nutrición								
Disminución del apetito**	Frecuentes	4	0	Frecuentes	8	< 1	< 1	0
Trastornos del sistema nervioso								
Cefalea	Muy Frecuentes	16	2	Muy Frecuentes	15	1	2	< 1
Trastornos gastrointestinales								
Náuseas	Muy Frecuentes	14	< 1	Muy Frecuentes	20	< 1	< 1	< 1
Constipación	Frecuentes	10	0	Muy Frecuentes	12	< 1	< 1	0
Diarrea	Frecuentes	9	< 1	Muy Frecuentes	11	2	2	< 1
Vómitos	Frecuentes	6	0	Muy Frecuentes	10	< 1	< 1	0
Dolor abdominal superior	Muy Frecuentes	10	1	Frecuentes	5	< 1	< 1	0
Dolor abdominal	Frecuentes	6	0	Frecuentes	6	< 1	< 1	< 1
Dispepsia	Frecuentes	5	0	Frecuentes	3	0	0	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo								
Erupción	Muy Frecuentes	33	< 1	Muy Frecuentes	28	1	2	0
Prurito	Muy Frecuentes	18	< 1	Muy Frecuentes	24	< 1	< 1	0
Alopecia	Muy Frecuentes	10	0	Frecuentes	9	0	0	0
Sequedad de la piel	Frecuentes	10	0	Frecuentes	5	0	0	0
Eritema	Frecuentes	3	0	Frecuentes	5	< 1	< 1	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo								
Mialgia	Muy Frecuentes	10	< 1	Muy Frecuentes	10	< 1	< 1	< 1
Espasmos musculares	Frecuentes	9	0	Frecuentes	8	< 1	< 1	0
Artralgia	Frecuentes	8	< 1	Frecuentes	7	< 1	1	0
Dolor óseo	Frecuentes	4	0	Frecuentes	6	< 1	< 1	0
Dolor en las extremidades	Frecuentes	5	< 1	Frecuentes	5	< 1	< 1	< 1
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración								
Fatiga	Muy Frecuentes	12	0	Muy Frecuentes	17	1	1	< 1
Astenia	Frecuentes	9	< 1	Frecuentes	6	< 1	0	< 1
Edema periférico	Frecuentes	5	0	Frecuentes	6	0	0	0

*Los porcentajes están redondeados a números enteros para la presentación en esta tabla. Sin embargo, los porcentajes con precisión de un decimal se utilizan para identificar términos con una frecuencia de como mínimo 5% y para clasificar los términos de acuerdo a las categorías de frecuencia.
** También incluye el término anorexia

En la **Tabla 3** se presentan los valores de laboratorio anormales clínicamente relevantes o graves encontrados en los controles hematológicos o bioquímicos rutinarios en pacientes adultos.

Tabla 3: Valores de laboratorio anormales de grado 3-4*

	LMC-FC de nuevo diagnóstico 300 mg dos veces al día	LMC-FC y LMC-FA con resistencia o intolerancia a imatinib 400 mg dos veces al día	
	N=279 (%)	LMC-FC n=321 (%)	LMC-FA n=137 (%)
Parámetros hematológicos			
Mielosupresión			
- Neutropenia	12	31	42
- Trombocitopenia	10	30	42
- Anemia	4	11	27
Parámetros bioquímicos			
- Creatinina aumentada	0	1	<1
- Lipasa aumentada	9	18	18
- AST (SGOT) aumentada	1	3	2
- ALT (SGPT) aumentada	4	4	4
- Hipofosfatemia	7	17	15
- Bilirrubina aumentada (total)	4	7	9
- Glucosa elevada	7	12	6
- Colesterol elevado (total)	0	**	**
- Triglicéridos elevados	0	**	**

* Se utilizan porcentajes con precisión de un decimal que están redondeados a números enteros para la presentación en esta tabla.
** Parámetros no recogidos.

Las siguientes reacciones adversas se notificaron en pacientes adultos en los estudios clínicos con Nilotinib, que han servido como base para las indicaciones aprobadas, con una frecuencia menor del 5%. También se notifican los valores anormales de laboratorio muy frecuentes (≥ 1/10), no incluidos en la **Tabla 2**. Estas reacciones adversas se incluyen basadas en la relevancia clínica y se detallan en la **Tabla 4**.

Tabla 4: Resumen de reacciones adversas por categoría de frecuencia

Sistema de Clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Foliculitis, infección del tracto respiratorio superior (incluyendo faringitis, nasofaringitis, rinitis)	Neumonía, infección del tracto urinario, gastroenteritis, bronquitis, infección por el virus del herpes, candidiasis (incluyendo candidiasis oral)	Sepsis, absceso subcutáneo, absceso anal, furúnculo, tinea pedis, reactivación del virus de la hepatitis B
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)		Papiloma en la piel		Papiloma oral, paraproteinemia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Leucopenia, eosinofilia, neutropenia febril, pancitopenia, linfopenia	Trombocitopenia, leucocitosis	
Trastornos del sistema inmunológico				Hipersensibilidad
Trastornos endócrinos			Hipertiroidismo, hipotiroidismo	Hiperparatiroidismo secundario, tiroiditis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipofosfatemia (incluyendo disminución del fósforo en la sangre)	Desequilibrio de electrolitos (incluyendo hipomagnesemia, hiperpotasemia, hipopotasemia, hiponatremia, hipocalcemia, hipercalcemia, hiperfosfatemia), diabetes mellitus, hiperglucemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, disminución del apetito*	Deshidratación, aumento del apetito, gota, dislipidemia	Hiperuricemia, hipoglucemia, alteraciones en el apetito*
Trastornos psiquiátricos		Depresión, insomnio, ansiedad		Desorientación, estado confusional, amnesia, disforia
Trastornos del sistema nervioso		Mareo, neuropatía periférica, hipoestesia, parestesia	Hemorragia intracraneal, ictus isquémico, ataque isquémico transitorio, infarto cerebral, migraña, pérdida de conciencia (incluyendo síncope), temblor, trastornos en la atención, hiperestesia	Accidente cerebrovascular, edema cerebral, neuritis óptica, letargia, disestesia, síndrome de las piernas inquietas, estenosis de la arteria basilar*
Trastornos oculares		Hemorragia ocular, edema periorbital, prurito ocular, conjuntivitis, sequedad ocular (incluyendo xeroftalmia)	Alteración visual, visión borrosa, hemorragia conjuntival, reducción de la agudeza visual, edema palpebral, fotopsia, hiperemia (escleral, conjuntival, ocular), irritación ocular	Papiledema, coriorretinopatía, diplopía, fotofobia, hinchazón en los ojos, blefaritis, dolor ocular, conjuntivitis alérgica, enfermedad de la superficie ocular
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo		Trastornos de audición, dolor de oído, tinnitus
Trastornos cardíacos		Angina de pecho, arritmia (incluyendo bloqueo atrioventricular, flutter cardiaco, extrasístoles, taquicardia, fibrilación auricular, bradicardia), palpitaciones, QT prolongado en el electrocardiograma	Insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, enfermedad arterial coronaria, soplo cardíaco, derrame pericárdico, cianosis	Disfunción ventricular, pericarditis, disminución de la fracción de eyección, disfunción diastólica*, bloqueo de rama izquierda*
Trastornos vasculares		Hipertensión, sofocos, estenosis arterial periférica	Crisis hipertensiva, enfermedad arterial oclusiva periférica, claudicación intermitente, extremidad con estenosis arterial, hematoma, arteriosclerosis	Shock hemorrágico, hipotensión, trombosis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea, disnea por esfuerzo, epistaxis, tos, disfonía	Edema pulmonar, derrame pleural, enfermedad pulmonar intersticial, dolor pleural, pleuresía, dolor faringolaríngeo, irritación de garganta	Hipertensión pulmonar, respiración sibilante, dolor orofaríngeo

Tabla 4: Resumen de reacciones adversas por categoría de frecuencia *(Cont.)*

Sistema de Clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales		Pancreatitis, molestias abdominales, distensión abdominal, disgeusia, flatulencia	Hemorragia gastrointestinal, melena, úlceras en la boca, reflujo gastroesofágico, estomatitis, dolor esofágico, boca seca, gastritis, sensibilidad en los dientes	Perforación de úlcera gastrointestinal, hemorragia retroperitoneal, hematemesis, úlcera gástrica, esofagitis ulcerativa, subíleus, enterocolitis, hemorroides, hernia de hiato, hemorragia rectal, gingivitis, úlcera esofágica*
Trastornos hepatobiliares	Hiperbilirrubinemia (incluyendo aumento de la bilirrubina en la sangre)	Función hepática anormal	Hepatotoxicidad, hepatitis tóxica, ictericia	Colestasis, hepatomegalia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Sudores nocturnos, eczema, urticaria, hiperhidrosis, contusión, acné, dermatitis (incluyendo alérgica, exfoliativa y acneiforme)	Erupción exfoliativa, erupción debida al medicamento, dolor en la piel, equimosis, hinchazón facial	Eritema multiforme, eritema nodoso, úlceras en la piel, síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar, petequias, fotosensibilidad, ampollas, quistes dérmicos, hiperplasia sebácea, atrofia de la piel, decoloración de la piel, exfoliación de la piel, hiperpigmentación de la piel, hipertrofia de la piel, hiperqueratosis, psoriasis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor torácico músculoesquelético, dolor musculoesquelético, dolor de espalda, dolor en el costado, dolor en el cuello, debilidad muscular	Rigidez musculoesquelética, hinchazón articular	Artritis
Trastornos renales y urinarios		Polaquiuria	Disuria, urgencia miccional, nocturia	Insuficiencia renal, hematuria, incontinencia urinaria, cromaturia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Dolor en las mamas, ginecomastia, disfunción eréctil	Induración de las mamas, menorragia, hinchazón en el pezón
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor en el pecho (incluyendo dolor torácico no cardíaco), dolor, pirexia, molestia torácica, malestar		Edema facial, edema gravitacional, síndrome pseudogripal, escalofríos, sensación de cambio en la temperatura corporal (incluyendo sensación de calor y de frío)	Edema localizado
Exploraciones complementarias	Aumento de ALT, aumento de AST, aumento de lipasa, aumento del colesterol de lipoproteínas (incluyendo de baja densidad y de alta densidad), aumento del colesterol total, aumento de los triglicéridos sanguíneos	Disminución de la hemoglobina, aumento de la amilasa sanguínea, aumento de FAL, aumento de la gamma-glutamiltransferasa, aumento de la creatinina fosfoquinasa sanguínea, disminución de peso, aumento de peso, aumento de la insulina sanguínea, disminución de globulinas	Aumento de lactato deshidrogenasa sanguínea, disminución de la glucosa sanguínea, aumento de la urea sanguínea	Aumento de la troponina, aumento de la bilirrubina no conjugada en la sangre, disminución de la insulina sanguínea, disminución del péptido C de insulina, aumento de la hormona paratiroidea sanguínea

*Reacciones adversas observadas con Nilotinib 150 mg

Suspensión del tratamiento en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que han alcanzado una respuesta molecular profunda mantenida

Después de suspender el tratamiento con Nilotinib en el marco de conseguir la RLT, los pacientes pueden experimentar -con una frecuencia mayor que durante el tratamiento- síntomas musculoesqueléticos como mialgia, dolor en las extremidades, artralgia, dolor óseo, dolor espinal o dolor musculoesquelético.
En un estudio clínico Fase II con pacientes de LMC Ph+ en fase crónica (N=190) de nuevo diagnóstico, se notificaron un 24,7% de síntomas musculoesqueléticos durante el primer año de la suspensión de Nilotinib frente a un 16,3% en el año anterior en tratamiento con Nilotinib.
En un estudio clínico Fase II con pacientes de LMC Ph+ en fase crónica en tratamiento con Nilotinib previamente tratados con imatinib (N=126), se notificaron un 42,1% de síntomas musculoesqueléticos durante el primer el año de la suspensión frente a un 14,3% en el año anterior en tratamiento con Nilotinib.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Muerte súbita

Se han notificado casos poco frecuentes (0,1 a 1%) de muertes súbitas en los estudios clínicos y/o en los programas de uso compasivo con Nilotinib en pacientes con LMC en fase crónica o fase acelerada con resistencia o intolerancia a imatinib con antecedentes de enfermedad cardíaca o factores de riesgo cardíacos significativos.

Reactivación de la hepatitis B

Se ha notificado reactivación de la hepatitis B en relación con los inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. En algunos casos se ha producido insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que llevó a un trasplante de hígado o a un desenlace mortal.

Experiencia poscomercialización

Las siguientes reacciones adversas se han obtenido a partir de la experiencia poscomercialización con Nilotinib a través de informes de casos espontáneos, casos descritos en la literatura, programas de acceso expandido y estudios clínicos diferentes de los estudios globales para el registro. Puesto que estas reacciones se han notificado voluntariamente a partir de una población de un tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable o establecer una relación causal con la exposición a Nilotinib.
Frecuencia rara: Se han notificado casos de síndrome de lisis tumoral en pacientes tratados con Nilotinib.

Población pediátrica

Se ha estudiado la seguridad de Nilotinib en pacientes pediátricos (de 2 a <18 años) con LMC Ph+, de nuevo diagnóstico, en fase crónica en dos estudios. La frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas observadas en pacientes pediátricos han sido en general consistentes a las ya observadas en adultos, a excepción de las anomalías de las analíticas de hiperbilirrubinemia (grado 3-4: 13,0%) y de elevaciones de las transaminasas (AST grado 3-4: 1,4%, ALT grado 3-4: 8,7%) que fueron más frecuentemente notificadas que en pacientes adultos. Los niveles de bilirrubina y transaminasa hepática deben ser monitoreados durante el tratamiento.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Nilotinib es un inhibidor potente de la actividad de la tirosina quinasa ABL de la oncoproteína BCR-ABL tanto en las líneas celulares como en las células leucémicas primarias Ph+. El fármaco se une con alta afinidad al sitio de unión del ATP de tal manera que es un inhibidor potente del BCR-ABL de tipo germinal, y mantiene la actividad frente a 32/33 formas mutantes de BCR-ABL resistentes a imatinib. Como consecuencia de esta actividad bioquímica, Nilotinib inhibe de forma selectiva la proliferación e induce la apoptosis en líneas celulares y en células leucémicas primarias Ph+, de pacientes con LMC. En modelos de LMC en roedores, Nilotinib como agente único reduce la carga del tumor y prolonga la supervivencia después de la administración oral.

Efectos farmacodinámicos

Nilotinib tiene poco o ningún efecto sobre la mayoría de las otras proteínas quinasas examinadas, incluyendo Src, excepto para las quinasas de los receptores PDGF, KIT y Ephin, a las que inhibe a concentraciones dentro del intervalo alcanzado tras la administración oral a las dosis terapéuticas recomendadas para el tratamiento de la LMC (ver **Tabla 5**).

Tabla 5: Perfil de quinasas de Nilotinib (fosforilación IC_{50} nM)

BCR-ABL	PDGFR	KIT
20	69	210

FARMACOCINÉTICA

Absorción

Se alcanzaron concentraciones pico de Nilotinib 3 horas después de la administración oral. La absorción después de la administración oral fue de aproximadamente el 30%. No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta de Nilotinib. Comparado con una solución oral (pH de 1,2 a 1,3), la biodisponibilidad relativa de Nilotinib cápsulas es aproximadamente del 50%. En voluntarios sanos, cuando Nilotinib se administró junto con la comida aumentaron la Cmáx y el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) de Nilotinib en un 112% y un 82%, respectivamente, en comparación a las condiciones de ayuno. La administración de Nilotinib 30 minutos o 2 horas después de la comida aumentó la biodisponibilidad de Nilotinib en un 29% o un 15%, respectivamente.
La absorción de Nilotinib (biodisponibilidad relativa) puede reducirse en aproximadamente un 48% y un 22% en pacientes con gastrectomía total y gastrectomía parcial, respectivamente.

Distribución

La relación sangre/plasma de Nilotinib es 0,71. La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 98% en base a los experimentos *in vitro*.

Metabolismo

Las principales vías metabólicas identificadas en voluntarios sanos son la oxidación y la hidroxilación. Nilotinib es el principal componente que circula en el plasma. Ninguno de los metabolitos contribuye significativamente a la actividad farmacológica de Nilotinib. Nilotinib se metaboliza principalmente por CYP3A4, con una posible contribución menor de CYP2C8.

Eliminación

Tras una dosis única de Nilotinib marcado radiactivamente en voluntarios sanos, más del 90% de la dosis se eliminó dentro de los siguientes 7 días, principalmente por las heces (94% de la dosis).
Nilotinib inalterado supuso el 69% de la dosis.
La semivida de eliminación aparente estimada a partir de la farmacocinética a dosis múltiples con dosis diarias fue de aproximadamente 17 horas. La variabilidad interpaciente en la farmacocinética de Nilotinib fue de moderada a alta.

Linealidad/No linealidad

La exposición a Nilotinib en el estado estacionario fue dependiente de la dosis, con aumentos menores a los aumentos proporcionales a la dosis en la exposición sistémica a dosis superiores a 400 mg administrados como única dosis diaria. La exposición sistémica diaria a Nilotinib con dosis de 400 mg dos veces al día en el estado estacionario fue un 35% superior que con una dosis de 800 mg una vez al día. El AUC de Nilotinib en el estado estacionario a un nivel de dosis de 400 mg dos veces al día fue aproximadamente un 13,4% superior a la de la dosis de 300 mg dos veces al día. La media de concentraciones de Nilotinib valle y pico durante 12 meses fueron aproximadamente 15,7% y 14,8% superiores tras la administración de 400 mg dos veces al día comparado con 300 mg dos veces al día. No se observó un aumento relevante en la exposición a Nilotinib cuando se aumentó la dosis de 400 mg dos veces al día a 600 mg dos veces al día.
Las condiciones en el estado estacionario se alcanzaron en el día 8. Se observó un aumento en la exposición plasmática a Nilotinib entre la primera dosis y el estado estacionario de 2 veces para la dosis diaria y de 3,8 veces para la dosis dos veces al día.

Estudios de biodisponibilidad/bioequivalencia

La administración de una dosis única de 400 mg de Nilotinib, utilizando 2 cápsulas duras de 200 mg en los que el contenido de cada cápsula dura se dispersó en una cucharadita de compota de manzana, mostró que era bioequivalente con una administración única de 2 cápsulas duras intactas de 200 mg.

Población pediátrica

Tras la administración de Nilotinib en pacientes pediátricos a 230 mg/m² dos veces al día, redondeada a la dosis de 50 mg más próxima (hasta una dosis única máxima de 400 mg) se han hallado concentraciones en estado estacionario y aclaramientos de Nilotinib similares (dos veces) a las de pacientes adultos tratados con 400 mg dos veces al día. La exposición farmacocinética de Nilotinib tras una dosis única o múltiple parece ser comparable entre pacientes pediátricos de 2 años a <10 años y de ≥10 años a <18 años.

SOBREDOSIFICACIÓN

Se han notificado casos aislados de sobredosis intencionada con Nilotinib, en que se ingirieron un número no especificado de cápsulas duras combinadas con alcohol y con otros medicamentos. Los eventos incluyeron neutropenia, vómitos y somnolencia. No se notificaron cambios en el ECG o hepatotoxicidad. Las resoluciones de los casos se notificaron como recuperados.
En caso de sobredosis, se debe mantener al paciente en observación y administrar el tratamiento de soporte adecuado.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666 / 2247
Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777
Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767 / 4808-2655

PRESENTACIÓN

TIRKANIB / Nilotinib 150 mg y 200 mg: Envases conteniendo 28, 40, 112, 120 y 392 cápsulas duras, siendo ésta última presentación de uso hospitalario exclusivo.

CONSERVACIÓN

En Argentina: Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

TUTEUR

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 59.620
Dirección técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Elaborado en: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Paraguay: Representado por: KHAIRI S.A., Avda. Aviadores del Chaco 2050 c/ Dr. Vasconcellos, Asunción, Paraguay.
Farm. Mirtha Torres. R.P. N° 3057.
En caso de sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o al Centro Nacional de Toxicología, sito en Av. Gral. Santos y Teodoro Mongelos, Asunción, Paraguay Tel.: 220 418.
Bolivia / Ecuador / El Salvador / Guatemala / Paraguay: Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C.
Venta bajo receta médica.
Ecuador: Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.
Fecha de última revisión: Mayo, 2022

007987-0525 (2)