FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nilotinib Olpha 150 mg cápsulas duras EFG
Nilotinib Olpha 200 mg cápsulas duras EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Nilotinib Olpha 150 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene nilotinib hidrocloruro monohidratoequivalente a 150 mg de nilotinib.

Excipiente con efecto conocido
Cada cápsula dura contiene 107,37 mg de lactosa (como monohidrato) y 0,11 mg de rojo allura AC – FD&C Red nº 40.

Nilotinib Olpha 200 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene nilotinib hidrocluro monohidratoequivalente a 200 mg de nilotinib.

Excipiente con efecto conocido
Cada cápsula dura contiene 143,16 mg de lactosa (como monohidrato) y 0,01 mg de tartrazina – FD&C Yellow nº 5.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Nilotinib Olpha 150 mg cápsulas duras

Cápsula dura de gelatina (longitud aprox.: 19 mm) con tapa naranja, impresa con "NLT150" en tinta negra y cuerpo naranja, que contiene un polvo de color blanco roto a amarillo.

Nilotinib Olpha 200 mg cápsulas duras

Cápsula dura de gelatina (longitud aprox.: 22 mm) con tapa color marfil, impresa con "NTL200" en tinta negra y cuerpo color marfil, que contiene un polvo de color blanco roto a amarillo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Nilotinib está indicado para el tratamiento de:
- pacientes adultos y pediátricos con leucemia mieloide crónica (LMC) cromosoma Filadelfia positivo, de nuevo diagnóstico, en fase crónica,
- pacientes adultos con LMC cromosoma Filadelfia positivo en fase crónica y en fase acelerada, con

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

resistencia o intolerancia a un tratamiento previo, incluido imatinib. No se dispone de datos de eficacia en pacientes con LMC en crisis blástica,
- pacientes pediátricos con LMC cromosoma Filadelfia positivo, en fase crónica, con resistencia o intolerancia a un tratamiento previo, incluido imatinib.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarlo un médico con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de pacientes con LMC.

Posología
El tratamiento debe prolongarse mientras se observe beneficio o hasta toxicidad inaceptable.

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

Posología para pacientes pediátricos con LMC cromosoma Filadelfia positivo
La dosis para pacientes pediátricos es individualizada y se basa en la superficie corporal (mg/m^2). La dosis recomendada de nilotinib es de 230 mg/m^2 dos veces al día, redondeada a la dosis de 50 mg más próxima (hasta una dosis única máxima de 400 mg) (ver Tabla 1). Para obtener la dosis deseada se pueden hacer diferentes combinaciones de distintas dosis de nilotinib cápsulas duras.

No hay experiencia del tratamiento de pacientes pediátricos menores de 2 años de edad. No existen datos de pacientes pediátricos de nuevo diagnóstico menores de 10 años de edad y hay pocos datos de pacientes pediátricos menores de 6 años de edad resistentes o intolerantes a imatinib.

Tabla 1 Esquema de dosificación pediátrico de nilotinib 230 mg/m^2 dos veces al día

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

Pacientes adultos con LMC en fase crónica cromosoma Filadelfia positivo 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 adultos elegidos con LMC en fase crónica cromosoma Filadelfia positivo (Ph^+) 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 (ver las secciones 4.4. y 5.1).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

En los pacientes elegidos que suspendan el tratamiento con nilotinib se deben monitorizar los niveles de tránscritos 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. La monitorización de los niveles de los tránscritos BCR-ABL se debe realizar con una prueba cuantitativa de diagnóstico validada que mida los niveles de respuesta molecular en la Escala Internacional (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 tránscritos 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 monitorizar los niveles de tránscritos de BCR-ABL mensualmente a los pacientes que reinician el tratamiento con nilotinib hasta que se restablezca la RMM y posteriormente, cada 12 semanas (ver sección 4.4).

Pacientes adultos con LMC en fase crónica cromosoma Filadelfia positivo 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 adultos elegidos con LMC en fase crónica cromosoma Filadelfia positivo (Ph^+) 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 iniciarla un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con LMC (ver las secciones 4.4. y 5.1).

En los pacientes elegidos que suspendan el tratamiento con nilotinib se debe monitorizar los niveles de tránscritos 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. La monitorización de los niveles de los tránscritos BCR-ABL se debe realizar con una prueba cuantitativa de diagnóstico validada que mida los niveles de respuesta molecular en la Escala Internacional (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 debe monitorizar los niveles de tránscritos 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 (ver sección 4.4).

Ajustes o modificaciones de la dosis
Puede ser necesario una interrupción temporal y/o una reducción de la dosis de nilotinib por toxicidades hematológicas (neutropenia, trombocitopenia) que no estén relacionadas con la leucemia de base (ver Tabla 2).

Tabla 2 Ajustes de dosis por neutropenia y trombocitopenia

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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 necesitarse 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 necesitarse una reducción de la dosis a 400 mg una vez al día.
Pacientes pediátricos con LMC de nuevo diagnóstico en fase crónica a 230 mg/m^2 dos veces al día y con LMC en fase crónica resistente o intolerante a imatinib a 230 mg/m^2 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 > 1,5 x 10^9/l y/o el recuento de plaquetas > 75 x 10^9/l. 3. Si el hemograma se mantiene bajo, puede necesitarse una reducción de la dosis 230 mg/m^2 una vez al día. 4. Si a pesar de la reducción de la dosis se mantiene el problema, interrumpir el tratamiento.

*RAN = Recuento absoluto de neutrófilos

Si se desarrolla toxicidad no hematológica clínicamente significativa, moderada o grave, el tratamiento se debe interrumpir, y se debe vigilar a los pacientes y tratarlos en consecuencia. Cuando la toxicidad se haya resuelto puede reanudarse el tratamiento con dosis de 400 mg una vez al día en adultos y con dosis de 230 mg/m^2 una vez al día en pacientes pediátricos, 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 o de 230 mg/m^2 dos veces al día en pacientes pediátricos. Si la dosis anterior era 400 mg una vez al día en adultos o de 230 mg/m^2 una vez al día en pacientes pediátricos, 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 o a 230 mg/m^2 dos veces al día en pacientes pediátricos.

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. En pacientes pediátricos, debe interrumpirse el tratamiento hasta que el evento sea de Grado ≤ 1. Por tanto, si la dosis anterior fuera de 230 mg/m^2 dos veces al día, puede reanudarse a 230 mg/m^2 una vez al día. Si la dosis anterior fuera de 230 mg/m^2 una vez al día, el tratamiento debe suspenderse. El nivel de lipasa sérica deberá controlarse mensualmente o según esté indicado clínicamente (ver sección 4.4).

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

interrumpir el tratamiento. Para elevaciones de bilirrubina de Grado ≥ 2 o de transaminasas hepáticas de Grado ≥ 3 en pacientes pediátricos, se debe interrumpir el tratamiento hasta que el evento sea de Grado ≤ 1. Por tanto, si la dosis anterior fuera de 230 mg/m^2 dos veces al día, puede reanudarse a 230 mg/m^2 una vez al día. Si la dosis anterior fuera de 230 mg/m^2 una vez al día y la recuperación a Grado ≤ 1 tardara más de 28 días, el tratamiento debe suspenderse. Los niveles de bilirrubina y de transaminasas hepáticas deberán controlarse mensualmente o según esté indicado clínicamente.

Poblaciones especiales
Pacientes de edad avanzada
Aproximadamente el 12 % de los individuos del ensayo de Fase III en pacientes con LMC de nuevo diagnóstico en fase crónica y aproximadamente el 30 % de los individuos del ensayo de Fase II en pacientes con LMC resistentes o intolerantes a imatinib en fase crónica y fase acelerada tenían 65 años ó más. No se observaron diferencias importantes respecto a la seguridad y eficacia en pacientes de ≥ 65 años de edad comparadas con adultos de entre 18 y 65 años.

Insuficiencia renal
No se han realizado ensayos clínicos en pacientes con insuficiencia renal.
En pacientes con insuficiencia renal no se espera una disminución en el aclaramiento 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 (ver sección 4.4).

Trastornos cardiacos
En los ensayos clínicos, se excluyeron pacientes con enfermedad cardiaca significativa o no controlada (p.ej. infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardiaca congestiva, angina inestable o bradicardia clínicamente significativa). Deberá utilizarse con precaución en pacientes con alteraciones cardiacas relevantes (ver sección 4.4).

Se han notificado aumentos en los niveles de colesterol plasmático total con el tratamiento con nilotinib (ver sección 4.4). Se debe determinar el perfil lipídico antes de iniciar el tratamiento con nilotinib, evaluar en el mes 3 y 6 después de iniciar el tratamiento y al menos anualmente durante el tratamiento crónico.

Se han notificado aumentos en los niveles de glucosa en sangre con el tratamiento con nilotinib (ver sección 4.4). Se deben evaluar los niveles de glucosa en sangre antes de iniciar el tratamiento con nilotinib y monitorizar durante el tratamiento.

Población pediátrica
Se ha establecido la seguridad y la eficacia de nilotinib en pacientes pediátricos de 2 años a menores de 18 años con LMC cromosoma Filadelfia positivo en fase crónica (ver secciones 4.8, 5.1 y 5.2). No existe experiencia en pacientes pediátricos de menos de 2 años o en pacientes pediátricos con LMC en fase acelerada o crisis blástica. No existen datos de pacientes pediátricos de nuevo diagnóstico por debajo de 10 años y hay pocos datos de pacientes pediátricos de menos de 6 años con resistencia o intolerancia a imatinib.

Forma de administración

Nilotinib debe tomarse dos veces al día con aproximadamente unas 12 horas entre las dos administraciones y no debe tomarse junto con la comida. Las cápsulas duras deben tragarse 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.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Para los pacientes con dificultades para tragar, incluidos los pacientes pediátricos que no pueden tragar cápsulas duras, se deben utilizar otros medicamentos que contengan nilotinib en lugar de las cápsulas duras de Nilotinib Olpha.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Mielosupresión

El tratamiento con nilotinib se ha asociado a trombocitopenia, neutropenia y anemia (Grado 3 y 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 en pacientes con LMC en fase acelerada. Deberán realizarse 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 normalmente se controló suspendiendo la administración de nilotinib de forma temporal o con una reducción de la dosis (ver sección 4.2).

Prolongación del QT

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

En el ensayo de Fase III en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico que recibieron 300 mg de nilotinib dos veces al día, el cambio en el tiempo medio del intervalo QTcF respecto al valor basal en el estado estacionario fue de 6 ms. Ningún paciente presentó un QTcF> 480 ms. No se observaron episodios de «Torsade de Pointes».

En el ensayo de Fase II en pacientes con LMC en fase crónica y acelerada resistentes e intolerantes a imatinib, que recibieron 400 mg de nilotinib dos veces al día, el cambio en el tiempo medio del intervalo QTcF respecto al valor basal en el estado estacionario fue de 5 y 8 ms, respectivamente. Se observó un QTcF de > 500 ms en < 1 % de estos pacientes. No se observaron episodios de «Torsade de Pointes» en los ensayos clínicos.

En un ensayo con voluntarios sanos con exposiciones que fueron comparables a las observadas en pacientes, la media de tiempo del cambio del valor de QTcF respecto al valor basal fue de 7 ms (IC ± 4 ms). Ningún individuo presentó un valor de QTcF > 450 ms. Además, no se observaron arritmias clínicamente relevantes durante la realización del ensayo. En particular, no se observaron episodios de «Torsade de Pointes» (transitorios o sostenidos).

Puede producirse una prolongación significativa del intervalo QT cuando 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 comida (ver sección 4.5). 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 debe utilizarse 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 cardiaca congestiva, angina inestable o bradicardia clínicamente significativa.
- en tratamiento con fármacos antiarrítmicos u otras sustancias que puedan provocar una prolongación del intervalo QTc.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Se recomienda un control cuidadoso del efecto sobre el intervalo QTc y realizar un ECG basal antes de iniciar el tratamiento con nilotinib y según esté clínicamente indicado. La hipopotasemia o hipomagnesemia deberán corregirse antes de la administración de nilotinib y deberán controlarse 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 cardiaca o factores de riesgo cardiaco significativos. También se hallaban presentes frecuentemente comorbilidades además del proceso maligno de base, así como medicamentos concomitantes. Las alteraciones de la repolarización ventricular pueden ser factores contributivos. No se han notificado casos de muerte súbita en el ensayo de 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 relacionadas con el medicamento tales como derrame pleural, edema pulmonar y derrame pericárdico en un ensayo de Fase III en pacientes con LMC de nuevo diagnóstico. Se observaron acontecimientos similares en informes poscomercialización. El aumento rápido e inesperado del peso se debe investigar 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 (ver sección 4.2 para instrucciones sobre el control de toxicidades no hematológicas).

Acontecimientos cardiovasculares

Se notificaron acontecimientos cardiovasculares en un ensayo de Fase III aleatorizado en pacientes con LMC de nuevo diagnóstico y se observaron en informes poscomercialización. En este ensayo clínico con una mediana de tiempo en tratamiento de 60,5 meses, los acontecimientos cardiovasculares de grado 3-4 incluyeron: enfermedad arterial oclusiva periférica (1,4 % y 1,1 % con 300 mg y 400 mg de nilotinib dos veces al día, respectivamente), cardiopatía isquémica (2,2 % y 6,1 % con 300 mg y 400 mg de nilotinib dos veces al día, respectivamente) y acontecimientos isquémicos cerebrovasculares (1,1 % y 2,2 % con 300 mg y 400 mg de nilotinib dos veces al día, respectivamente). Se debe advertir a los pacientes que busquen atención médica inmediata si experimentan signos o síntomas agudos de acontecimientos cardiovasculares. Se debe evaluar el estado cardiovascular de los pacientes y monitorizar y controlar activamente los factores de riesgo cardiovasculares durante el tratamiento con nilotinib de acuerdo a las guías generales. Se debe prescribir el tratamiento apropiado para controlar los factores de riesgo cardiovasculares (ver sección 4.2 para instrucciones sobre el control de toxicidades no hematológicas).

Reactivación del virus de la hepatitis B

Se han producido reactivaciones de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus después de que los pacientes hayan recibido inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. En algunos casos se produjo insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que dio lugar a un trasplante de hígado o a un desenlace mortal.

Los pacientes se deben someter a pruebas para detectar la infección por VHB antes de comenzar el tratamiento con nilotinib. Se debe consultar a expertos en enfermedades hepáticas y en el tratamiento de la hepatitis B antes de comenzar el tratamiento en pacientes con una serología positiva para hepatitis B (incluyendo a los pacientes con enfermedad activa) y pacientes que den un resultado positivo en una prueba de infección por VHB durante el tratamiento. Los portadores del VHB que necesiten tratamiento con nilotinib se deben someter a una estrecha monitorización para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB a lo largo de todo el tratamiento y durante varios meses después de finalizar el tratamiento (ver sección 4.8).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Monitorización especial de pacientes adultos 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 tránscritos BCR-ABL típicos, e13a2/b2a2 o e14a2/b3a2, pueden ser considerados para la suspensión del tratamiento. Los pacientes deben tener tránscritos 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.

Monitorización de los pacientes que han suspendido el tratamiento
La monitorización frecuente de los niveles de tránscritos 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 tránscritos de BCR-ABL deben ser evaluados antes y durante la suspensión del tratamiento (ver las secciones 4.2 y 5.1).

La pérdida de respuesta molecular mayor (RMM = BCR-ABL/ABL ≤ 0,1 % EI) en pacientes con LMC que recibieron nilotinib como primera o segunda línea de tratamiento, 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) en pacientes con LMC que recibieron nilotinib como segunda línea de tratamiento 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 una monitorización frecuente de los niveles de tránscritos BCR-ABL y un recuento sanguíneo completo (ver sección 4.2). 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.

Pruebas de laboratorio y controles

Lípidos en sangre
En un ensayo de Fase III en pacientes con LMC de nuevo diagnóstico, el 1,1 % de los pacientes tratados con 400 mg de nilotinib dos veces al día mostraron un aumento del colesterol total de Grado 3-4; sin embargo, no se observaron elevaciones de Grado 3-4 en el grupo de dosis de 300 mg dos veces al día (ver sección 4.8). Se recomienda determinar los perfiles lipídicos antes de iniciar el tratamiento con nilotinib, evaluarlos en el mes 3 y 6 después de iniciar el tratamiento y al menos anualmente durante el tratamiento crónico (ver sección 4.2). Si se necesita un inhibidor de la HMG- CoA reductasa (agente hipolipemiante), ver la sección 4.5 antes de iniciar el tratamiento puesto que algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa también se metabolizan por la vía de CYP3A4.

Glucosa en sangre
En un ensayo de Fase III en pacientes con LMC de nuevo diagnóstico, 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 la glucosa en sangre de Grado 3-4. Se recomienda evaluar los niveles de glucosa antes de iniciar el tratamiento con nilotinib y controlarlos durante el tratamiento, según esté clínicamente indicado (ver sección 4.2). Si los resultados de las pruebas justifican el tratamiento, los médicos deben seguir sus estándares de práctica locales y las guías de tratamiento.

Interacciones con otros medicamentos

Debe evitarse la administración de nilotinib con agentes que son inhibidores potentes de CYP3A4 (incluyendo, aunque no de manera exclusiva, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, ritonavir). En caso de que se requiera el tratamiento con alguno de estos fármacos, se recomienda interrumpir el tratamiento con nilotinib, si es posible (ver sección 4.5). En caso de que no sea posible la interrupción temporal del tratamiento, deberá realizarse un control estricto del paciente para la prolongación del intervalo QT (ver secciones 4.2, 4.5 y 5.2).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

El uso concomitante de nilotinib con medicamentos que son inductores potentes del CYP3A4 (p.ej. fenitoina, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital e hierba de San Juan) es probable que reduzca la exposición a nilotinib en un grado clínicamente relevante. Por lo tanto, en pacientes que reciben tratamiento con nilotinib, deberán elegirse agentes terapéuticos alternativos con menor potencial de inducción de CYP3A4 (ver sección 4.5).

Efecto de los alimentos

La biodisponibilidad de nilotinib aumenta con los alimentos. nilotinib no se debe tomar junto con la comida (ver las secciones 4.2 y 4.5) sino que se debe tomar 2 horas después de una comida. No se debe ingerir ningún alimento durante al menos una hora después de tomar el medicamento. Debe evitarse tomar zumo de pomelo y otros alimentos que se sabe que son inhibidores de CYP3A4. Para los pacientes con dificultades para tragar, incluidos los pacientes pediátricos que no pueden tragar cápsulas duras, se deben utilizar otros medicamentos que contengan nilotinib en lugar de las cápsulas duras de Nilotinib Olpha.

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_{max} prevista del estado estacionario de nilotinib mostró un aumento de 29 %, 18 % y 22 %, respectivamente. Los ensayos clínicos han excluido pacientes con alanino transaminasa (ALT) y/o aspartato transaminasa (AST) > 2,5 veces (ó > 5, si está relacionado con la enfermedad) al límite superior del intervalo normal y/o bilirrubina total > 1,5 veces al límite superior del intervalo normal. El metabolismo de nilotinib es principalmente hepático. Por lo tanto, los pacientes con insuficiencia hepática podrían presentar un aumento de la exposición a nilotinib y deberán tratarse con precaución (ver sección 4.2).

Lipasa sérica

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

Gastrectomía total

La biodisponibilidad de nilotinib puede reducirse en pacientes con gastrectomía total (ver sección 5.2). Debe considerarse un seguimiento más frecuente de estos pacientes.

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) (ver sección 4.8).

Población pediátrica

Se han observado anomalías de leves a moderadas en las analíticas de elevaciones transitorias de aminotransferasas y de la bilirrubina total en niños, con una frecuencia mayor que en adultos, lo que indica que hay mayor riesgo de hepatotoxicidad en la población pediátrica (ver sección 4.8). La función hepática (niveles de bilirrubina y de transaminasas hepáticas) debe ser controlada mensualmente o bien, como esté clínicamente indicado. Las elevaciones de bilirrubina y de transaminasas hepáticas se pueden manejar bien interrumpiendo temporalmente nilotinib, bien reduciendo la dosis o bien, suspendiendo el tratamiento con nilotinib (ver sección 4.2). En un estudio de LMC en población pediátrica, se ha notificado retraso en el

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

crecimiento en los pacientes en tratamiento con nilotinib (ver sección 4.8). Se recomienda hacer un seguimiento estrecho del crecimiento de los pacientes pediátricos en tratamiento con nilotinib.

Excipientes con efecto conocido

Lactosa

Las cápsulas duras de Nilotinib Olpha contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben de tomar este medicamento.

Tartrazina – FD&C Yellow nº 5 (E102)

Las cápsulas duras de Nilotinib Olpha 200 mg contienen el colorante tartrazina – FD&C Yellow nº 5 (E102), que puede causar reacciones alérgicas.

Rojo allura AC – FD&C Red nº 40 (E129)

Las cápsulas duras de Nilotinib Olpha 150 mg contienen el colorante rojo allura – FD&C Red nº 40 (E129), que puede causar reacciones alérgicas.

4.5 Interacción 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 con CYP3A4, siendo el mayor metabolizador oxidativo esperado, y nilotinib también es un sustrato de la glicoproteína-P (gp-P), una bomba de eflujo de múltiples fármacos. 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 sujetos sanos aumentó 3 veces cuando se administró conjuntamente con ketoconazol, un inhibidor potente de CYP3A4. Por lo tanto, deberá evitarse el tratamiento concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4, incluyendo ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, claritromicina y telitromicina (ver sección 4.4). 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_{max} 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 (p.ej. fenitoina, carbamazepina, fenobarbital e 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.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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_{max} y disminución de un 34 % del AUC0-∞). Nilotinib puede utilizarse de forma concomitante con esomeprazol y otros inhibidores de la bomba de protones, en caso necesario.

En un estudio con sujetos 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 aproximadamente 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 aproximadamente 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 microM).

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 (INR). 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 (INR 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_{max}) 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 (p.ej. algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa) puede verse aumentada cuando se administren conjuntamente con nilotinib. Una monitorización apropiada 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 alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, sirolimus y tacrolimus) cuando se administran conjuntamente con nilotinib.

La combinación de nilotinib con aquellas estatinas que se eliminan principalmente por CYP3A4, podría aumentar el potencial de las estatinas de provocar miopatía, incluida la rabdomiolisis.

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 pacientes en tratamiento con medicamentos antiarrítmicos como amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina y sotalol y otros medicamentos que pueden causar una prolongación del intervalo QT como cloroquina, halofantrina, claritromicina, haloperidol, metadona y moxifloxacina (ver sección 4.4).

Interacciones con alimentos

La absorción y biodisponibilidad de nilotinib aumentan cuando se toma con alimentos, provocando una concentración plasmática más elevada (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.2). Debe evitarse tomar zumo de pomelo

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

y otros alimentos que se sabe que son inhibidores de CYP3A4.

Población pediátrica

Solo se han realizado estudios de interacción en adultos.

4.6 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 finalizar el tratamiento.

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de nilotinib en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Nilotinib no debería utilizarse durante el embarazo excepto si la situación clínica de la mujer requiere tratamiento con nilotinib. 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 quedarse embarazada, se puede considerar la suspensión del tratamiento siguiendo los criterios de elegibilidad de suspensión del tratamiento como se describe en las secciones 4.2 y 4.4. 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 ha de informar a la paciente de la posibilidad de tener que reiniciar el tratamiento con nilotinib durante el embarazo (ver las secciones 4.2 y 4.4).

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 (ver sección 5.3). Debido a que no se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes, durante el tratamiento con nilotinib y hasta las 2 semanas siguientes a la última dosis, las mujeres no deben dar lactancia.

Fertilidad

Los estudios en animales no mostraron un efecto sobre la fertilidad en ratas macho y hembra (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Nilotinib no tiene influencia en la capacidad para conducir o utilizar maquinaria o 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 (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad se basa en datos agrupados de 3.422 pacientes tratados con nilotinib en 13 estudios clínicos en las indicaciones aprobadas: pacientes adultos y pediátricos con leucemia mieloide crónica (LMC) con cromosoma Filadelfia positivo de nuevo diagnóstico en fase crónica (5 estudios clínicos con

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

2.414 pacientes), pacientes adultos con LMC en fase crónica y fase acelerada con cromosoma Filadelfia positivo con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido imatinib (6 estudios clínicos con 939 pacientes) y pacientes pediátricos con LMC en fase crónica con cromosoma Filadelfia positivo, con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido imatinib (2 estudios clínicos con 69 pacientes). Estos datos agrupados representan 9.039,34 pacientes/ años de exposición.

El perfil de seguridad de nilotinib es consistente en todas las indicaciones.

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

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas de los estudios clínicos e informes posautorización (Tabla 3) se enumeran de acuerdo a la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Cada categoría de frecuencia se define según la siguiente convención: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 3 Reacciones adversas

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes:	infecciones de las vías altas (incluye faringitis, nasofaringitis y rinitis)
Frecuentes:	foliculitis, bronquitis, candidiasis (incluyendo la candidiasis oral), neumonía, gastroenteritis, infección del tracto urinario
Poco frecuentes:	infección por el virus del herpes, absceso anal, candidiasis (infección por cándida), furúnculo, sepsis, absceso subcutáneo, tiña pedia
Raras:	reactivación del virus de la hepatitis B
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	
Poco frecuentes:	papiloma en la piel
Raras:	papiloma oral, paraproteinemia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes:	anemia, trombocitopenia
Frecuentes:	leucopenia, leucocitosis, neutropenia, trombocitopenia
Poco frecuentes:	eosinofilia, neutropenia febril, linfopenia, pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes:	hipersensibilidad
Trastornos endocrinos	
Muy frecuentes:	retraso en el crecimiento
Frecuentes:	hipotiroidismo
Poco frecuentes:	hipertiroidismo
Raras:	hiperparatiroidismo secundario, tiroiditis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes:	desequilibrio electrolítico (incluyendo hipomagnesemia, hiperpotasemia, hipopotasemia, hiponatremia, hipocalcemia, hipercalcemia, hiperfosfatemia), diabetes mellitus, hiperglucemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, disminución del apetito, gota, hiperuricemia, hipofosfatemia (incluyendo disminución del fósforo en la sangre)
Poco frecuentes:	deshidratación, aumento del apetito, dislipidemia, hipoglucemia
Raras:	alteraciones del apetito, síndrome de lisis tumoral
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	depresión, insomnio, ansiedad

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Poco frecuentes:	amnesia, estado confusional, desorientación
Raras:	disforia
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	dolor de cabeza
Frecuentes:	mareo, hipoestesia, parestesia, migraña
Poco frecuentes:	accidente cerebrovascular, hemorragia intracraneal/cerebral, ictus isquémico, ataque isquémico transitorio, infarto cerebral, pérdida de conciencia (incluyendo síncope), temblor, trastornos en la atención, hiperestesia, disestesia, letargia, neuropatía periférica, síndrome de las piernas inquietas, parálisis facial
Raras:	estenosis de la arteria basilar, edema cerebral, neuritis óptica
Trastornos oculares	
Frecuentes:	conjuntivitis, sequedad ocular (incluyendo xeroftalmia), irritación ocular, hiperemia (escleral, conjuntival, ocular), visión borrosa
Poco frecuentes:	alteración visual, hemorragia conjuntival, reducción de la agudeza visual, edema palpebral, blefaritis, fotopsia, conjuntivitis alérgica, diplopía, hemorragia ocular, dolor ocular, prurito ocular, hinchazón en los ojos, enfermedad de la superficie ocular, edema periorbitario, fotofobia
Raras:	corioretinopatía, papiloedema
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes:	Vértigo, dolor de oído, tinnitus
Poco frecuentes:	trastornos de audición (hipoacusia)
Trastornos cardiacos	
Frecuentes:	angina de pecho, arritmia (incluyendo bloqueo atrioventricular, flutter cardiaco, extrasístoles ventriculares, taquicardia, fibrilación auricular, bradicardia), palpitaciones, QT prolongado en el electrocardiograma, enfermedad arterial coronaria
Poco frecuentes:	infarto de miocardio, soplo cardiaco, derrame pericárdico, insuficiencia cardiaca, disfunción diastólica, bloqueo de rama izquierda, pericarditis
Raras	cianosis, disminución de la fracción de eyección
Frecuencia no conocida:	disfunción ventricular
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	hipertensión, sofocos, enfermedad arterial oclusiva periférica
Poco frecuentes:	crisis hipertensiva, claudicación intermitente, estenosis arterial periférica, hematoma, arteriosclerosis, hipotensión, trombosis
Raras:	shock hemorrágico
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	tos
Frecuentes:	disnea, disnea por esfuerzo, epistaxis, dolor orofaríngeo
Poco frecuentes	edema pulmonar, derrame pleural, enfermedad pulmonar intersticial, dolor pleural, pleuresía, irritación de garganta, disfonía, hipertensión pulmonar, sibilancia
Raras:	dolor faringolaríngeo
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	nauseas, dolor en la parte superior del abdomen, estreñimiento, diarrea, vómitos
Frecuentes:	pancreatitis, molestias abdominales, distensión abdominal, flatulencia, dolor abdominal, dispepsia, gastritis, reflujo gastroesofágico, hemorroides, estomatitis
Poco frecuentes:	hemorragia gastrointestinal, melena, úlceras en la boca, dolor esofágico, boca seca, sensibilidad en los dientes (dientes con hiperestesia), disgeusia, enterocolitis, úlcera gástrica, gingivitis, hernia de hiato, hemorragia rectal
Raras:	perforación de úlcera gastrointestinal, hematemesis, úlcera esofágica, esofagitis ulcerosa, hemorragia retroperitoneal, subíleo

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Trastornos hepatobiliares	
Muy frecuentes:	hiperbilirrubinemia (incluyendo aumento de la bilirrubina en la sangre)
Frecuentes:	función hepática anormal
Poco frecuentes	hepatotoxicidad, hepatitis tóxica, ictericia, colestasis, hepatomegalia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes:	erupción, prurito, alopecia
Frecuentes:	sudores nocturnos, eczema, urticaria, hiperhidrosis, contusión, acné, dermatitis (incluyendo alérgica, exfoliativa y acneiforme), piel seca, eritema
Poco frecuentes	erupción exfoliativa, erupción debida al medicamento, dolor en la piel, equimosis, hinchazón facial, ampolla, quistes dérmicos, eritema nodoso, hiperqueratosis, petequias, fotosensibilidad, psoriasis, decoloración de la piel, exfoliación de la piel, hiperpigmentación de la piel, hipertrofia de la piel, úlcera de la piel
Raras:	eritema multiforme, síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar, hiperplasia sebácea, atrofia de la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes:	mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor en las extremidades
Frecuentes:	dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético, dolor en el cuello, debilidad muscular, espasmos musculares, dolor de huesos
Poco frecuentes	rigidez musculoesquelética, hinchazón articular, artritis, dolor en el costado
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes:	polaquiuria, disuria
Poco frecuentes	urgencia miccional, nocturia, cromaturia, hematuria, insuficiencia renal, incontinencia urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Frecuentes	disfunción eréctil, menorragia
Poco frecuentes	dolor en las mamas, ginecomastia, hinchazón en el pezón
Raras:	induración de las mamas
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	fatiga, pirexia
Frecuentes:	dolor en el pecho (incluyendo dolor torácico no cardiaco), dolor, molestia torácica, malestar, astenia y edema periférico, escalofríos, síntomas gripales
Poco frecuentes	edema facial, edema gravitacional, sensación de cambio en la temperatura corporal (incluyendo sensación de calor y de frío), edema localizado
Raras:	muerte súbita
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes:	aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de lipasa
Frecuentes:	disminución de la hemoglobina, aumento de la amilasa sanguínea, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea, aumento de la gamma-glutamiltransferasa, aumento de la creatinina fosfoquinasa sanguínea, disminución de peso, aumento de peso, creatinina elevada, aumento del colesterol total
Poco frecuentes	aumento de la lactato deshidrogenasa sanguínea, aumento de la urea sanguínea, aumento de la bilirrubina no conjugada en sangre, aumento de la hormona paratiroidea en sangre, aumento de los triglicéridos en sangre, disminución de las globulinas, aumento de las lipoproteínas de colesterol (incluidas las de baja y alta densidad), aumento de la troponina
Raras:	disminución del azúcar en sangre, disminución de la insulina sanguínea, aumento de la insulina sanguínea, disminución del péptido C de insulina

Nota: no todos los efectos adversos se han observado en los estudios pediátricos

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Muerte súbita

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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 cardiaca o factores de riesgo cardiacos significativos (ver sección 4.4).

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 ha dado lugar a trasplante de hígado o a un desenlace mortal (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Se ha estudiado la seguridad de nilotinib en pacientes pediátricos (de 2 a < 18 años de edad) con LMC cromosoma Filadelfia positivo, de nuevo diagnóstico, en fase crónica (n = 58) en un estudio principal de más de 60 meses (ver sección 5.1). 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 hiperbilirrunemia/aumento de la bilirrubina en sangre (Grado 3/4: 10,3 %) y de elevaciones de las transaminasas (AST Grado 3/4: 1,7 %, ALT Grado 3/4: 12,1 %) que fueron más frecuentemente notificadas que en pacientes adultos. Los niveles de bilirrubina y transaminasa hepática deben ser monitorizados durante el tratamiento (ver secciones 4.2 y 4.4).

Retraso en el crecimiento en la población pediátrica.
En un estudio de LMC realizado en población pediátrica, con una mediana de exposición de 51,9 meses en pacientes con LMC-FC Ph+ recién diagnosticada y 59,9 meses en pacientes resistentes a imatinib/dasatinib o intolerante a imatinib se ha notificado una desaceleración en el crecimiento (cruzando al menos dos líneas principales del percentil desde el inicio) en ocho pacientes: cinco (8,6 %) cruzaron dos líneas principales del percentil desde el inicio y tres (5,2 %) cruzaron tres líneas principales del percentil desde el inicio. Los retrasos en el crecimiento se notificaron en 3 pacientes (5,2 %). Se recomienda hacer un seguimiento estrecho del crecimiento de los pacientes pediátricos en tratamiento con nilotinib (ver sección 4.4).

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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

Se han notificado casos aislados de sobredosis intencionada con nilotinib, en que se ingirieron un número no especificado de cápsulas duras de nilotinib combinadas con alcohol y con otros medicamentos. Los acontecimientos 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 deberá mantener al paciente en observación y administrarle el tratamiento de apoyo adecuado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL, código ATC: L01EA03

Mecanismo de acción

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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 cromosoma Filadelfia positivo. La sustancia se une con alta afinidad al lugar 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 cromosoma Filadelfia positivo, 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 4).

Tabla 4 Perfil de quinasas de nilotinib (fosforilación IC_{50} nM)

BCR-ABL	PDGFR	KIT
20	69	210

Eficacia clínica

Ensayos clínicos en LMC de nuevo diagnóstico en fase crónica
Se ha realizado un ensayo Fase III abierto, multicéntrico, aleatorizado para determinar la eficacia de nilotinib frente imatinib en 846 pacientes adultos con LMC cromosoma Filadelfia positivo en fase crónica confirmada citogenéticamente. Los pacientes se encontraban dentro de los seis meses posteriores al diagnóstico y no habían recibido tratamientos anteriores, excepto hidroxiurea y/o anagrelida. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1:1 para recibir tratamiento con nilotinib 300 mg dos veces al día (n = 282), nilotinib 400 mg dos veces al día (n = 281) o imatinib 400 mg una vez al día (n = 283). La aleatorización se estratificó por el índice de riesgo Sokal en el momento del diagnóstico.

Las características basales estaban equilibradas entre los tres brazos de tratamiento. La mediana de edad fue de 47 años en los dos brazos de nilotinib y de 46 años en el brazo de imatinib, con un porcentaje de pacientes con una edad ≥ 65 años de 12,8 %, 10,0 % y 12,4 % en el grupo de nilotinib 300 mg dos veces al día, de nilotinib 400 mg dos veces al día y de imatinib 400 mg una vez al día, respectivamente. Se incluyeron un número ligeramente superior de pacientes hombres que de mujeres (56,0 %, 62,3 % y 55,8 % en el brazo de nilotinib 300 mg dos veces al día, 400 mg dos veces al día y de imatinib 400 mg una vez al día, respectivamente). Más del 60 % de todos los pacientes eran caucásicos y 25 % de todos los pacientes eran asiáticos.

El punto para el análisis primario de datos fue cuando todos los 846 pacientes completaron 12 meses de tratamiento (o interrumpieron el tratamiento antes). Los análisis siguientes reflejan datos de cuando los pacientes completaron 24, 36, 48, 60 y 72 meses de tratamiento (o interrumpieron el tratamiento antes). La mediana de tiempo de tratamiento fue aproximadamente de 70 meses en los grupos de tratamiento con nilotinib y 64 meses en el grupo de imatinib. La mediana de las dosis realmente administradas fue de 593 mg/día para nilotinib 300 mg dos veces al día, de 772 mg/día para nilotinib 400 mg dos veces al día y de 400 mg/día para imatinib 400 mg una vez al día. Este estudio continúa en marcha.

La variable de eficacia primaria fue la respuesta molecular mayor (RMM) a los 12 meses. La RMM se definió como ≤ 0,1 % BCR-ABL/ABL % por una escala internacional (EI) medida por RQ-PCR, que corresponde a una reducción de ≥ 3 log del tránscrito BCR-ABL respecto al valor basal estandarizado. La tasa de RMM a los 12 meses fue superior de forma estadísticamente significativa para nilotinib 300 mg dos veces al día que para imatinib 400 mg una vez al día (44,3 % frente a 22,3 %, p < 0,0001). La tasa de RMM

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

a los 12 meses también fue superior de forma estadísticamente significativa para nilotinib 400 mg dos veces al día que para imatinib 400 mg una vez al día (42,7 % frente a 22,3 %, p < 0,0001).

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

En la Tabla 5 se presenta la tasa de RMM a los 12, 24, 36, 48, 60 y 72 meses.

Tabla 5 Tasa de RMM

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

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

[2] Sólo se incluyeron los pacientes que estaban en RMM en un punto de tiempo específico como respondedores de este punto de tiempo. Un total de 199 de todos los pacientes (35,2 %) no fueron evaluables para la RMM a los 36 meses (87 en el grupo de nilotinib 300 mg dos veces al día y 112 en el grupo de imatinib) debido a unas valoraciones de PCR perdidas/no evaluables (n = 17), tránscritos atípicos en el inicio (n = 7), o interrupción anterior a los 36 meses (n = 175).

[3] Sólo se incluyeron pacientes que estaban en RMM en un punto de tiempo específico como respondedores para aquel punto de tiempo. Un total de 305 de todos los pacientes (36,1 %) no fueron evaluables para RMM a los 48 meses (98 en el grupo de nilotinib 300 mg dos veces al día, 88 en el grupo de nilotinib 400 mg dos veces al día y 119 en el grupo de imatinib) debido a las valoraciones de PCR no disponibles/no evaluables (n = 18), tránscritos atípicos en el punto basal (n = 8), o interrupción anterior a los 48 meses (n = 279).

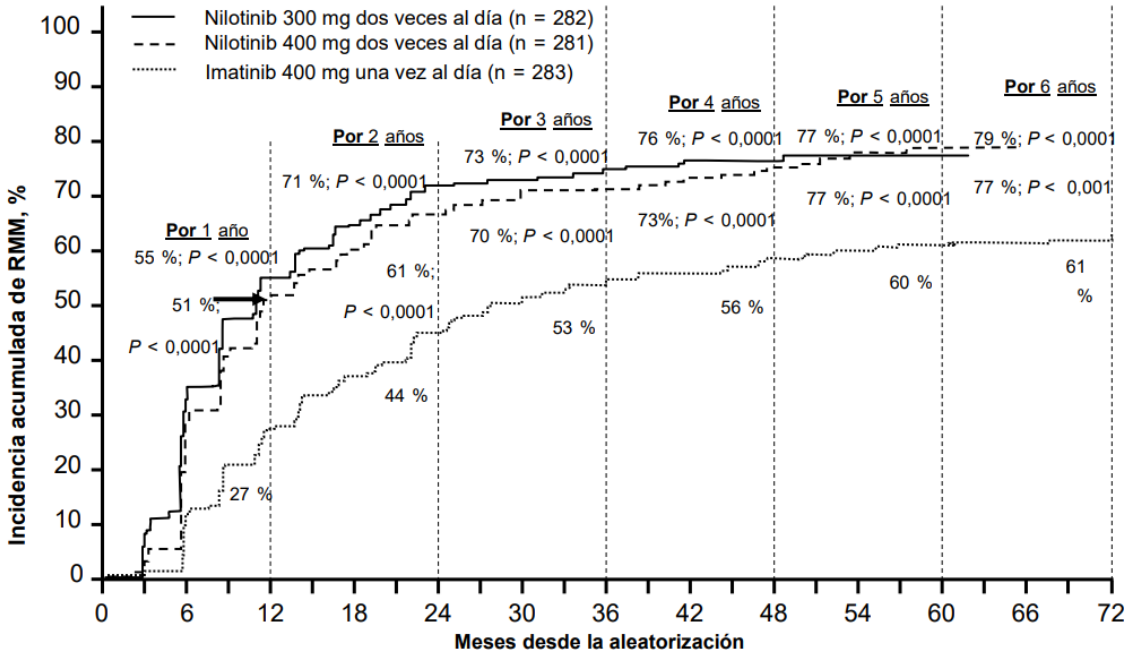
[4] Sólo se incluyeron pacientes que estaban en RMM en un punto de tiempo específico como respondedores para aquel punto en el tiempo. Un total de 322 (38,1 %) de todos los pacientes no fueron evaluables para RMM a los 60 meses (99 en el grupo de nilotinib 300 mg dos veces al día, 93 en el grupo de nilotinib 400 mg dos veces al día y 130 en el grupo de imatinib) debido a las valoraciones de PCR no disponibles/no evaluables (n = 9), tránscritos atípicos en el punto basal (n = 8) o interrupción anterior a los 60 meses (n = 305).

[5] Sólo se incluyeron pacientes que estaban en RMM en un punto de tiempo específico como respondedores para aquel punto en el tiempo. Un total de 395 de todos los pacientes (46,7 %) no fueron evaluables para RMM a los 72 meses (130 en el grupo de nilotinib 300 mg dos veces al día, 110 en el grupo de nilotinib 400 mg dos veces al día y 155 en el grupo de imatinib) debido a las valoraciones de PCR no disponibles/no evaluables (n = 25), transcritos atípicos en el punto basal (n = 8) o interrupción anterior a los 72 meses (n = 362).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Se presentan las tasas de RMM en diferentes puntos de tiempo (incluyendo pacientes que alcanzaron la RMM en estos puntos de tiempo o antes como respondedores) en la incidencia acumulada de RMM (ver Figura 1).

Figura 1 Incidencia acumulada de RMM



Para todos los grupos de riesgo Sokal, las tasas de RMM en todos los puntos de tiempo se mantuvieron de forma constante superiores en los dos grupos de nilotinib respecto al grupo de imatinib.

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

En base al análisis de Kaplan-Meier del tiempo hasta la primera RMM la probabilidad de alcanzar una RMM a diferentes puntos de tiempo fue superior para ambos grupos de nilotinib a 300 mg y 400 mg dos veces al día que para imatinib 400 mg una vez al día (HR = 2,17, y orden logarímico (log-rank) estratificado p < 0,0001 entre nilotinib 300 mg dos veces al día e imatinib 400 mg una vez al día, HR = 1,88 y orden logarítmico estratificado p < 0,0001 entre nilotinib 400 mg dos veces al día e imatinib 400 mg una vez al día).

La proporción de pacientes que presentaron una respuesta molecular de ≤ 0,01 % y ≤ 0,0032 % por EI a diferentes puntos de tiempo se presentan en la Tabla 6 y la proporción de pacientes que presentaron una respuesta molecular de ≤ 0,01 % y ≤ 0,0032 % por EI por diferentes puntos de tiempo se presentan en las Figuras 2 y 3. Las respuestas moleculares de ≤ 0,01 % y ≤ 0,0032 % por EI corresponde a una reducción de ≥ 4 log y ≥ 4,5 log respectivamente de los tránscritos de BCR-ABL a partir del valor basal.

Tabla 6 Proporciones de pacientes que presentaron respuesta molecular de ≤ 0,01 % (reducción de 4 log) y ≤ 0,0032 % (reducción de 4,5 log)

	Nilotinib 300 mg dos veces al día n = 282 (%)		Nilotinib 400 mg dos veces al día n = 281 (%)		Imatinib 400 mg una vez al día n = 283 (%)	
	≤ 0,01 %	**≤ 0,0032 %**	**≤ 0,01 %**	**≤ 0,0032 %**	**≤ 0,01 %**	**≤ 0,0032 %**

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

A los 12 meses	11,7	4,3	8,5	4,6	3,9	0,4
A los 24 meses	24,5	12,4	22,1	7,8	10,2	2,8
A los 36 meses	29,4	13,8	23,8	12,1	14,1	8,1
A los 48 meses	33,0	16,3	29,9	17,1	19,8	10,2
A los 60 meses	47,9	32,3	43,4	29,5	31,1	19,8
A los 72 meses	44,3	31,2	45,2	28,8	27,2	18,0

Figura 2 Incidencia acumulada de respuesta molecular de ≤ 0,01 % (reducción de 4-log)

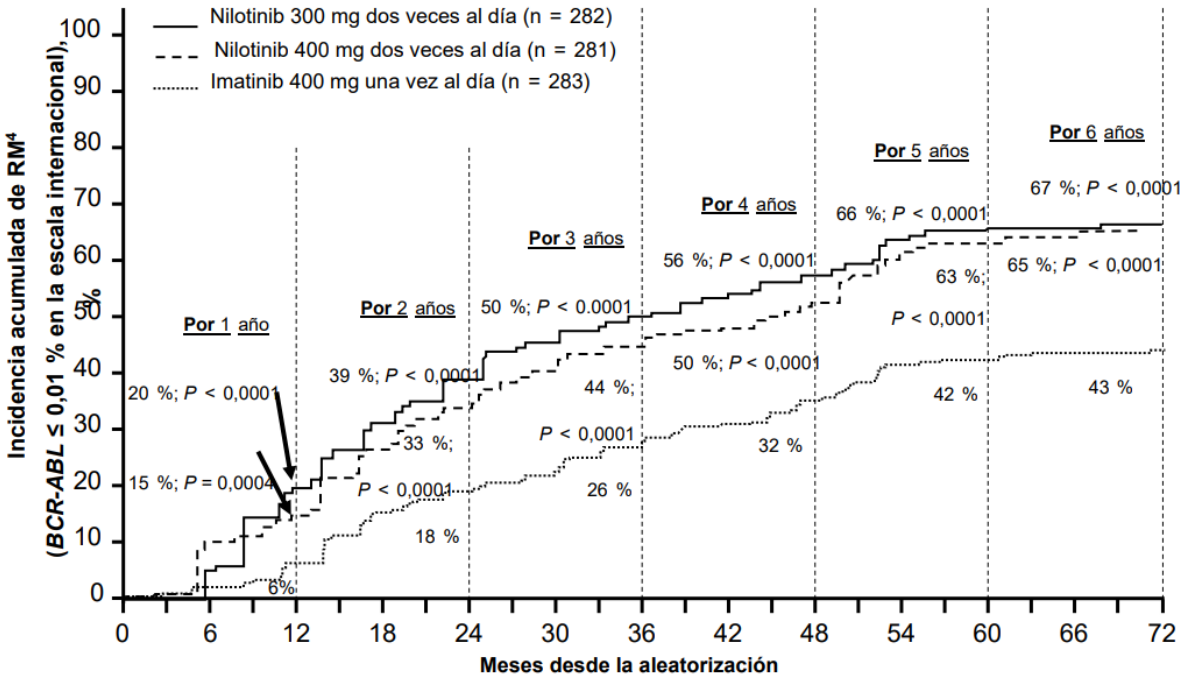
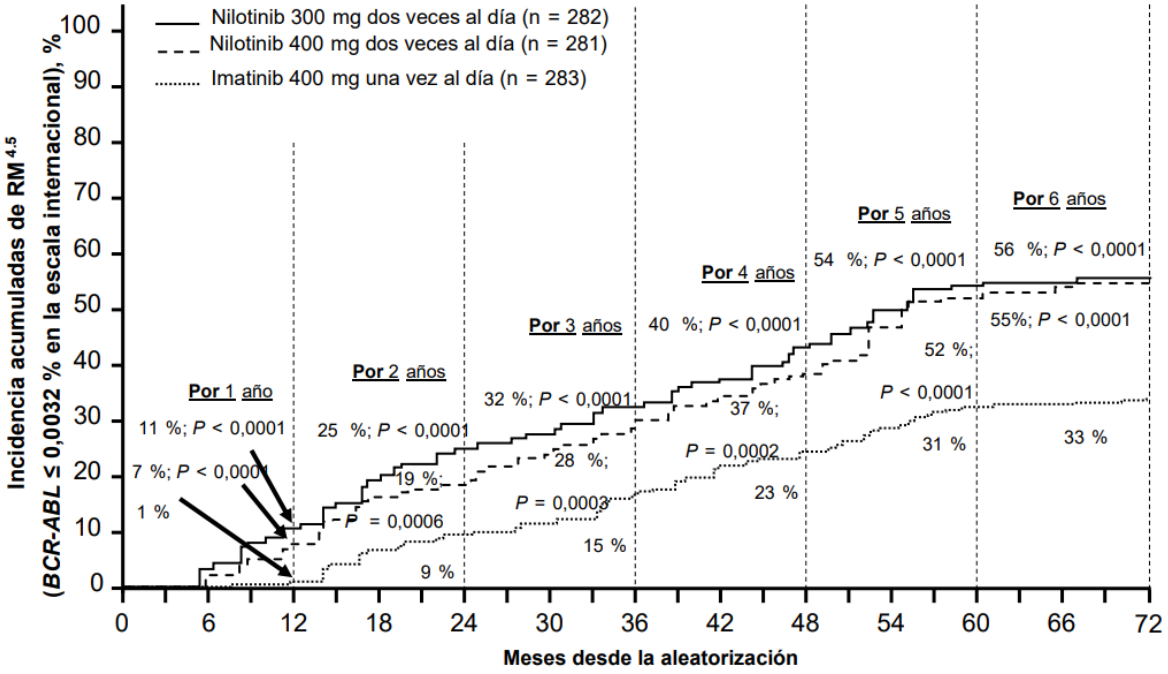


Figura 3 Incidencia acumulada de respuesta molecular de ≤ 0,0032 % (reducción de 4,5 log)



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

La respuesta citogenética completa (RCC) se definió como un 0 % de metafases en la médula ósea basado en un mínimo de 20 metafases evaluadas. La mejor tasa de RCC a los 12 meses (incluyendo pacientes que alcanzaron la RCC a los 12 meses o antes como respondedores) fue estadísticamente superior para ambos grupos de nilotinib 300 mg y 400 mg dos veces al día comparado con imatinib 400 mg una vez al día, ver Tabla 7.

La tasa de RCC hasta los 24 meses (incluye pacientes que alcanzaron RCC a los 24 meses o antes como respondedores) fue superior estadística y significativamente para ambos grupos nilotinib 300 mg dos veces al día y 400 mg dos veces al día en comparación con el grupo de imatinib 400 mg una vez al día.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Tabla 7 Mejor tasa de RCC

	Nilotinib 300 mg dos veces al día n = 282 (%)	Nilotinib 400 mg dos veces al día n = 281 (%)	Imatinib 400 mg una vez al día n = 283 (%)
Hasta los 12 meses			
Respuesta (IC 95 %)	80,1 (75,0; 84,6)	77,9 (72,6; 82,6)	65,0 (59,2; 70,6)
Sin respuesta	19,9	22,1	35,0
Test CMH valor de p para la tasa de respuesta (frente a imatinib 400 mg una vez al día)	< 0,0001	0,0005	
Hasta los 24 meses			
Respuesta (IC 95 %)	86,9 (82,4; 90,6)	84,7 (79,9; 88,7)	77,0 (71,7; 81,8)
Sin respuesta	13,1	15,3	23,0
Test CMH valor de p para la tasa de respuesta (frente a imatinib 400 mg una vez al día)	0,0018	0,0160	

En base a la estimación de Kaplan-Meier, la proporción de pacientes que mantuvieron la respuesta durante 72 meses entre los pacientes que alcanzaron una RCC fueron 99,1 % (IC 95 %: 97,9-100 %) en el grupo de nilotinib 300 mg dos veces al día, 98,7 % (IC 95 %: 97,1-100 %) en el grupo de nilotinib 400 mg dos veces al día y 97,0 % (IC 95 %: 94,7-99,4 %) en el grupo de imatinib 400 mg una vez al día.

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

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

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

(HR = 0,3694 y orden logarítmico (log-rank) estratificado p = 0,0302 entre nilotinib 300 mg dos veces al día e imatinib, HR = 0,2433 y orden logarítmico (log-rank) estratificado p = 0,0061 entre nilotinib 400 mg dos veces al día e imatinib).

Ensayos clínicos en LMC en fase crónica y fase acelerada resistente o intolerante a imatinib
Se ha realizado un ensayo de fase II, multicéntrico, no controlado y abierto para determinar la eficacia de nilotinib en pacientes adultos con LMC resistente o intolerante a imatinib con brazos de tratamiento separados para la enfermedad en fase crónica y en fase acelerada. La eficacia se basó en los 321 pacientes en FC y 137 pacientes en FA incluidos. La mediana de duración del tratamiento fue de 561 días para pacientes en FC y 264 días para pacientes en FA (ver Tabla 8). Nilotinib se administró de forma continuada (dos veces al día, 2 horas después de una comida y sin ingerir alimentos durante al menos una hora después de la administración) excepto en los casos de evidencia de una respuesta no adecuada o de progresión de la enfermedad. La dosis fue de 400 mg dos veces al día y se permitió el escalado de dosis a 600 mg dos veces al día.

Tabla 8 Duración de la exposición a nilotinib

	Fase crónica n = 321	Fase acelerada n = 137
Mediana de duración del tratamiento en días (percentiles 25º-75º)	561 (196-852)	264 (115-595)

La resistencia a imatinib incluyó el fallo en alcanzar una respuesta hematológica completa (en 3 meses), una respuesta citogenética completa (en 6 meses) o una respuesta citogenética mayor (en 12 meses) o la progresión de la enfermedad después de una respuesta citogenética o hematológica previa. La intolerancia a imatinib incluye pacientes que abandonaron el tratamiento con imatinib debido a la toxicidad y que no tenían respuesta citogenética mayor en el momento de la entrada en el ensayo.

En conjunto, el 73 % de los pacientes fueron resistentes a imatinib, mientras que el 27 % fueron intolerantes a imatinib. La mayoría de pacientes presentaban una larga historia de LMC que incluía un amplio tratamiento previo con otros agentes antineoplásicos, incluyendo imatinib, hidroxiurea, interferón, y algunos incluso habían fallado a un trasplante hematopoyético (Tabla 9). La mediana de dosis más alta de imatinib previa había sido 600 mg/día. La dosis más alta de imatinib previa fue ≥ 600 mg/día en el 74 % del total de pacientes, con un 40 % de pacientes que recibieron dosis previas de imatinib ≥ 800 mg/día.

Tabla 9 Características de los antecedentes de la LMC

	Fase crónica (n = 321)	Fase acelerada (n = 137)*
Mediana de tiempo desde el diagnóstico en meses (intervalo)	58 (5-275)	71 (2-298)
Imatinib Resistente Intolerante sin RCM	 226 (70 %) 95 (30 %)	 109 (80 %) 27 (20 %)
Mediana de tiempo de tratamiento con imatinib en días (percentil 25º-75º)	975 (519-1.488)	857 (424-1.497)
Hidroxiurea previa	83 %	91 %
Interferón previo	58 %	50 %
Trasplante de médula ósea previo	7 %	8 %

* Para un paciente falta la información sobre el estado de resistencia/intolerancia a imatinib

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

El objetivo primario en los pacientes en FC fue la respuesta citogenética mayor (RCM), definido como la eliminación (RCC, respuesta citogenética completa) o la reducción significativa a < 35 % de las metafases Ph+ (respuesta citogenética parcial) de las células hematopoyéticas Ph+. Como objetivo secundario se evaluó la respuesta hematológica completa (RHC) en los pacientes en FC. El objetivo primario en los pacientes en FA fue la respuesta hematológica (RH) confirmada-total, definida bien como respuesta hematológica completa, sin evidencia de leucemia o bien retorno a la fase crónica.

Fase crónica
La tasa de RCM en 321 pacientes en FC fue del 51 %. La mayoría de respondedores consiguieron una RCM rápidamente dentro de los 3 meses (2,8 meses de mediana) del inicio del tratamiento con nilotinib y esta se mantuvo. La mediana de tiempo para alcanzar la RCM fue justo tras 3 meses (mediana 3,4 meses). De los pacientes que alcanzaron la RCM, el 77 % (IC95 %: 70 %-84 %) mantuvieron la respuesta a los 24 meses. No se ha alcanzado la mediana de duración de la RCM. De los pacientes que alcanzaron la RCC el 85 % (IC95 %: 78 %-93 %) mantuvieron la respuesta a los 24 meses. No se ha alcanzado la mediana de duración de la RCC. Los pacientes con una RHC basal alcanzaron una RCM más rápidamente (1,9 meses frente a 2,8 meses). De los pacientes en FC sin una RHC basal, el 70 % consiguieron una RHC la mediana de tiempo hasta la RHC fue de 1 mes y la duración mediana de la RHC fue de 32,8 meses. La tasa de supervivencia global estimada a 24 meses en pacientes con LMC-FC fue de 87 %.

Fase acelerada
La tasa de RH confirmada total en 137 pacientes en FA fue del 50 %. La mayoría de los respondedores alcanzaron una RH temprana con el tratamiento con nilotinib (mediana 1,0 meses) y éstas han sido duraderas (la duración mediana de la RH confirmada fue de 24,2 meses). De los pacientes que alcanzaron RH, el 53 % (IC95 %: 39 %-67 %) mantuvieron la respuesta a los 24 meses. La tasa de RCM fue del 30 % con una mediana de tiempo hasta la respuesta de 2,8 meses. De los pacientes que alcanzaron RCM, el 63 % (IC95 %: 45 %-80 %) mantuvieron la respuesta a los 24 meses. La mediana de duración de la RCM fue de 32,7 meses. La tasa de supervivencia global estimada a 24 meses en pacientes con LMC-FA fue del 70 %.

En la Tabla 10 se presentan las tasas de respuesta para los dos brazos de tratamiento

Tabla 10 Respuesta en LMC

(Mejor tasa de respuesta)	**Fase crónica**			**Fase acelerada**		
	Intolerantes (n = 95)	**Resistentes (n = 226)**	**Total (n = 321)**	**Intolerantes (n = 27)**	**Resistentes (n = 109)**	**Total* (n = 137)**
Respuesta hematológica (%)						
Global (IC 95 %) Completa NEL Retorno a la FC	- 87 (74-94) - -	- 65 (56-72) - -	- 70[1] (63-76) -	48 (29-68) 37 7 4	51 (42-61) 28 10 13	50 (42-59) 30 9 11
Respuesta citogenética (%)						
Mayor (IC 95 %) Completa Parcial	57 (46-67) 41 16	49 (42-56) 35 14	51 (46-57) 37 15	33 (17-54) 22 11	29 (21-39) 19 10	30 (22-38) 20 10

NEL = no evidencia de leucemia/respuesta médula
[1] 114 pacientes en FC presentaron una RHC basal y no fueron, por lo tanto, evaluables para la respuesta hematológica completa
* Para un paciente, falta la información sobre el estado de resistencia/intolerancia a imatinib.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

No se dispone todavía de datos de eficacia en pacientes con LMC-CB. En el ensayo de Fase II también se incluyeron brazos separados de tratamiento para investigar nilotinib en un grupo de pacientes en FC y FA que habían sido ampliamente pre-tratados con múltiples tratamientos incluyendo un agente inhibidor de la tirosina quinasa además de imatinib. De estos pacientes, 30/36 (83 %) fueron resistentes al tratamiento no intolerantes. En 22 pacientes en FC evaluados para eficacia, nilotinib indujo una tasa del 32 % de RCM y una tasa del 50 % de RHC. En 11 pacientes en FA, evaluados para eficacia, el tratamiento indujo una tasa de RH total del 36 %.

Tras el fallo de imatinib, se observaron 24 mutaciones BCR-ABL diferentes en el 42 % de pacientes con LMC en fase crónica y el 54 % de pacientes con LMC en fase acelerada, en los que se evaluaron las mutaciones. Nilotinib demostró eficacia en los pacientes con una variedad de mutaciones BCR-ABL asociadas a resistencia a imatinib, excepto para T315I.

Suspensión del tratamiento en pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica que han sido tratados con nilotinib en primera línea y que han alcanzado una respuesta molecular profunda mantenida
En un estudio abierto de un solo brazo, con 215 pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica tratados con nilotinib en primera línea durante ≥ 2 años que alcanzaron una RM4.5, medido con el test de BCR-ABL MolecularMD MRDx continuaron en tratamiento con nilotinib durante 52 semanas más (fase de consolidación de nilotinib). 190 de los 215 pacientes (88,4 %) entraron en la fase de RLT después de lograr una respuesta molecular profunda mantenida durante la fase de consolidación, definida por los siguientes criterios:

- las 4 últimas evaluaciones trimestrales (tomadas cada 12 semanas) fueron al menos RM4.0 (BCR-ABL/ABL ≤ 0,01 % EI) y se mantuvieron durante un año
- la última evaluación fue RM4.5 (BCR-ABL/ABL ≤ 0,0032 % EI)
- no más de dos evaluaciones situadas entre RM4.0 y RM4.5 (0,0032 % EI < BCR-ABL/ABL ≤ 0,01 % EI)

La variable primaria fue el porcentaje de pacientes en RMM a las 48 semanas después de iniciar la fase de remisión libre de tratamiento (RLT) (considerando como no respondedor a cualquier paciente que requirió reinicio del tratamiento).

Tabla 11 Remisión libre de tratamiento tras nilotinib en primera línea

Pacientes que entraron en fase de RLT	190	
semanas desde el inicio de la fase de RLT	48 semanas	264 semanas
pacientes que mantienen RMM o mejor	98 (51,6 %, [95 % IC: 44,2; 58,9])	79[2] (41,6 %, 95 % IC: 34,5; 48,9)
Pacientes que interrumpieron la fase de RLT	93 [1]	109
por pérdida de RMM	88 (46,3 %)	94 (49, 5 %)
por otros motivos	5	15
Pacientes que reiniciaron el tratamiento tras la pérdida de RMM	86	91
recuperación de RMM	85 (98,8 %)	90 (98,9 %)
recuperación de RM4.5	76 (88,4 %)	84 (92,3 %)

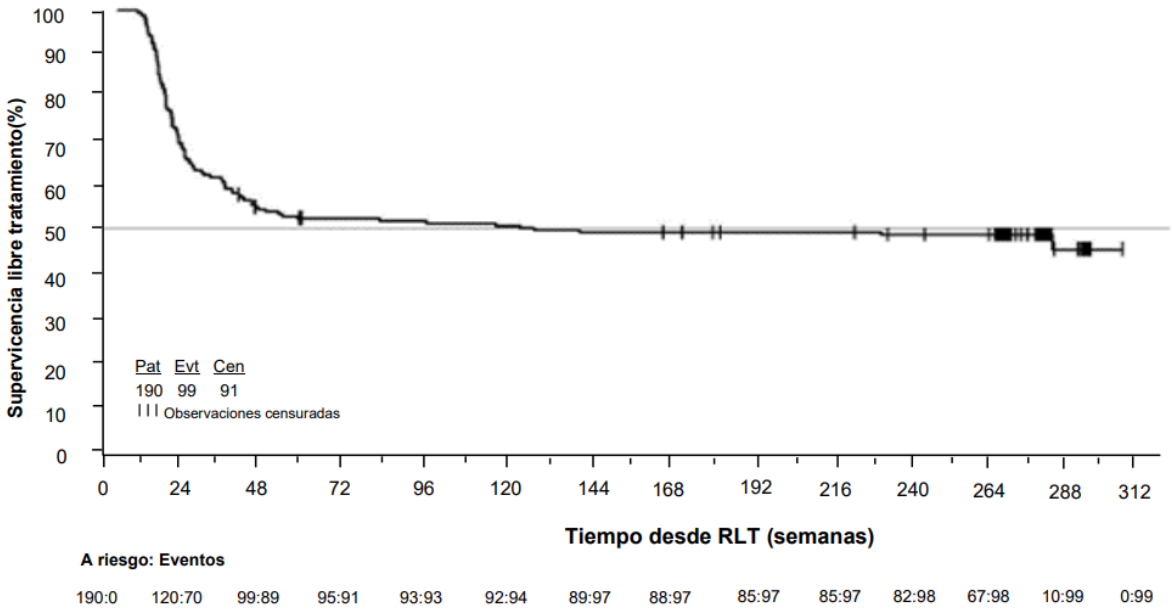
[1] Un paciente no perdió la RMM a la semana 48 pero interrumpió la fase de RLT.
[2] En 2 pacientes, no estuvo a tiempo la PCR en la semana 264 por lo que no se consideró la respuesta en el análisis de la semana 264.

El tiempo en el que el 50 % de todos los pacientes tratados recuperaron la RMM y la RM4.5 fue de 7 y 12,9 semanas, respectivamente. La tasa acumulada de RMM recuperada a las 24 semanas después del reinicio del tratamiento fue del 97,8 % (89/91 pacientes) y la RM4.5 recuperada a las 48 semanas fue del 91,2 % (83/91 pacientes).

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Figura 4 Estimación Kaplan-Meier de supervivencia libre de tratamiento tras iniciar la remisión libre de tratamiento (análisis completo)



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

En un estudio abierto de un solo brazo, con 163 pacientes adultos de LMC Ph+ en fase crónica que fueron tratados con inhibidores de la tirosina quinasa durante ≥ 3 años (imatinib como tratamiento inhibidor de tirosina-quinasa inicial durante más de 4 semanas sin RM4.5 documentada con imatinib en el momento del cambio a nilotinib, después se cambió a nilotinib durante al menos dos años) y se alcanzó RM4.5 con nilotinib, medido con el test de BCR-ABL MolecularMD MRDx, continuando con nilotinib durante 52 semanas más (fase de consolidación con nilotinib). 126 de 163 pacientes (77,3 %) entraron en la fase de remisión libre de tratamiento tras alcanzar una respuesta molecular profunda mantenida durante la fase de consolidación, definida por el siguiente criterio:

- Las 4 últimas evaluaciones trimestrales (tomadas cada 12 semanas) no mostraron pérdida confirmada de RM4.5 (BCR-ABL/ABL ≤ 0,0032 % EI) durante un año

La variable primaria fue la proporción de pacientes sin pérdida confirmada de RM4.0 o pérdida de RMM dentro de las 48 semanas siguientes a la suspensión del tratamiento.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Tabla 12 Remisión libre de tratamiento tras tratamiento con nilotinib después de un tratamiento previo con imatinib

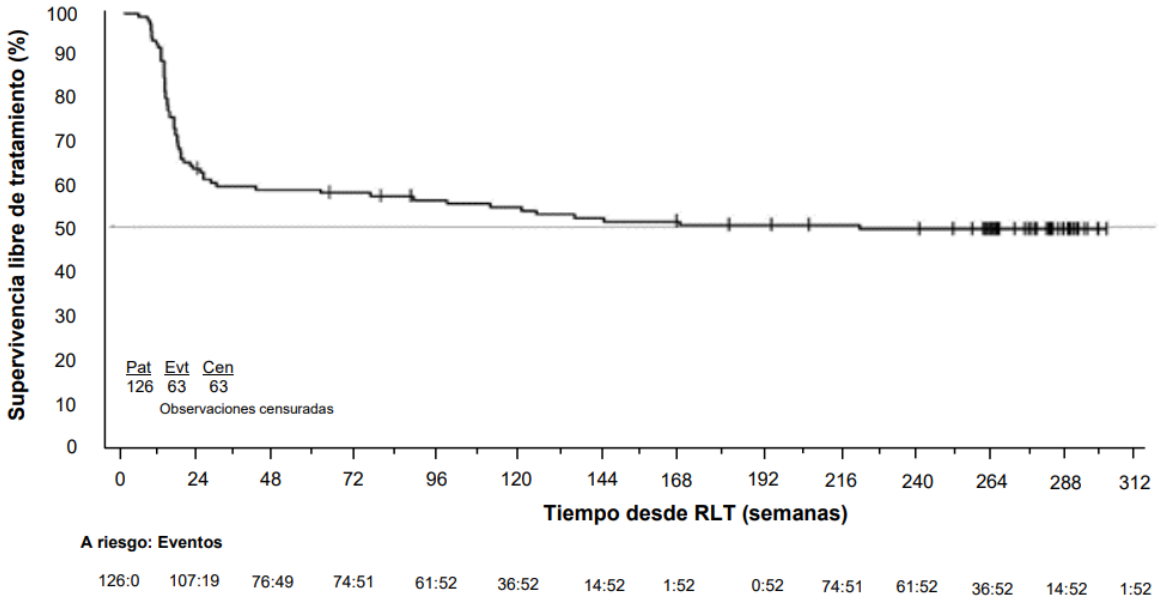
Pacientes que entraron en fase de RLT	126	
semanas desde el inicio de la fase de RLT	48 semanas	264 semanas
pacientes que mantienen RMM, no confirmada la pérdida de RM4.0, y sin reiniciar con nilotinib	73 (57,9 %, [95 % IC: 48,8; 66,7])	54 (42,9 % [54/126, 95 % IC: 34,1; 52,0])
Pacientes que interrumpieron la fase de RLT	53	74 [1]
debido a la pérdida confirmada de RM4.0 o pérdida de RMM	53 (42,1 %)	61 (82,4 %)
por otros motivos	0	13
Pacientes que reiniciaron el tratamiento tras la pérdida de RMM o pérdida confirmada de RM4.0	51	59
recuperación de RM4.0	48 (94,1 %)	56 (94,9 %)
recuperación de RM4.5	47 (92,2 %)	54 (91,5 %)

[1] dos pacientes tuvieron RMM (valoración por PCR) a la semana 264 pero se interrumpieron más tarde y no hubo más valoraciones PCR.

La mediana de tiempo de Kaplan-Meier estimada para recuperar RM4.0 y RM4.5 con nilotinib fue de 11,1 semanas (IC del 95 %: 8,1, 12,1) y 13,1 semanas (IC del 95 %: 12,0, 15,9), respectivamente. La tasa acumulada de RM4 y RM4.5 recuperada en la semana 48 del reinicio del tratamiento fue de 94,9 % (56/59 pacientes) y 91,5 % (54/59 pacientes), respectivamente.

La mediana de supervivencia libre de tratamiento (SLT) de Kaplan-Meier estimada es de 224 semanas (95 % IC: 39,9, NE) (Figura 5); 63 de 126 pacientes (50,0 %) no tuvieron un evento de SLT.

Figura 5 Estimación Kaplan-Meier de supervivencia libre de tratamiento tras iniciar remisión libre de tratamiento (análisis completo)



Población pediátrica

En el estudio pediátrico principal realizado con nilotinib, un total de 58 pacientes de 2 a < 18 años de edad (25 pacientes con LMC Ph+ recién diagnosticada en fase crónica y 33 pacientes con LMC Ph+ resistente a imatinib/dasatinib o intolerante a imatinib en fase crónica) recibieron tratamiento con nilotinib a una dosis

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

de 230 mg/m^2 dos veces al día, redondeada a la dosis de 50 mg más cercana (hasta una dosis única máxima de 400 mg). Los datos clave del estudio se resumen en la Tabla 13.

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

	LMC Ph + recién diagnosticada en fase crónica (n = 25)	LMC Ph + resistente o intolerante en fase crónica (n = 33)
Mediana de tiempo en tratamiento en meses, (rango)	51,9 (1,4 – 61,2)	60,5 (0,7 – 63,5)
Mediana (rango) intensidad de la dosis real (mg/m^2/día)	377,0 (149 - 468)	436,9 (196 - 493)
Intensidad de la dosis relativa (%) comparada con la dosis de 230 mg/m^2 dos veces al día Mediana (rango) Número de pacientes con > 90 %	 82,0 (32-102) 12 (48,0 %)	 95,0 (43-107) 19 (57,6 %)
RMM (BCR-ABL/ABL ≤ 0,1 % EI) en ciclo 12, (IC de 95 %)	60 %, (38,7, 78,9)	48,5 %, (30,8, 66,5)
RMM en ciclo 12, (IC de 95 %)	64,0 %, (42,5, 82,0)	57,6 %, (39,2, 74,5)
RMM en ciclo 66, (IC de 95 %)	76,0 %, (54,9, 90,6)	60,6 %, (42,1, 77,1)
Mediana de tiempo a RMM en meses (IC de 95 %)	5,56 (5,52, 10,84)	2,79 (0,03, 5,75)
Nº de pacientes (%) que alcanzaron RM4.0 (BCR-ABL/ABL ≤ 0,01 % EI) en ciclo 66	14 (56,0 %)	9 (27,3 %)
Nº de pacientes (%)que alcanzaron RM4.5 (BCR-ABL/ABL ≤ 0,0032 % EI) en ciclo 66	11 (44,0 %)	4 (12,1 %)
Dosis confirmada de RMM entre pacientes que alcanzaron RMM	3 de 19	Ninguno de 20
Mutación emergente mientras tratamiento	Ninguno	Ninguno
Progresión de la enfermedad mientras tratamiento	1 paciente temporalmente coincidió con la definición técnica de progresión a AP/BC*	1 paciente progresó a AP/BC tras 10,1 meses de tratamiento
Supervivencia global Nº de hallazgos Muertes en tratamiento Muertes durante seguimiento de supervivencia	 0 3 (12 %) No estimable	 0 1 (3 %) No estimable

***** un paciente coincidió temporalmente con la definición técnica de progresión a FA/CB (debido al aumento en el recuento de basófilos), un mes después del inicio de nilotinib (con interrupción temporal del tratamiento de 13 días durante el primer ciclo). El paciente permaneció en el estudio, cuando, volvió a fase crónica y estuvo en RHC y RCC en el ciclo 6 de tratamiento de nilotinib.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Se alcanzaron concentraciones pico de nilotinib 3 horas después de la administración oral. La absorción de nilotinib 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 C_{max} 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 (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.5).

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.*

Biotransformación

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. La exposición sistémica (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.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Población pediátrica

Tras la administración de nilotinib en pacientes pediátricos a 230 mg/m^2 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.

5.3 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).

Estudios de farmacología de seguridad

Nilotinib no mostró efectos sobre las funciones del SNC o respiratorias. Estudios de seguridad cardiaca *in vitro* mostraron una señal preclínica de prolongación de QT, basadas en el bloqueo de las corrientes hERG y prolongación de la duración del potencial de acción en corazones de conejo aislados, por nilotinib. No se observaron efectos en las medidas del ECG en perros o monos tratados hasta 39 semanas o en un estudio telemétrico especial en perros.

Estudios de toxicidad a dosis repetidas

Estudios de toxicidad a dosis repetidas en perros de hasta 4 semanas de duración y en monos cynomolgus de hasta 9 meses de duración mostraron que el órgano diana de toxicidad causada por nilotinib era el hígado. Las alteraciones incluyeron un aumento de la actividad alanina aminotransferasa y fosfatasa alcalina 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 periodo 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 ratones o ratas tratadas durante un máximo de 26 semanas sólo se observaron alteraciones hepáticas menores. En ratas, perros y monos se observó un aumento del nivel de colesterol, mayoritariamente reversible.

Estudios de genotoxicidad

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.

Estudios de carcinogenicidad

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 el estudio Tg.rasH2 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 para las lesiones neoplásicas de piel fue de 100 mg/kg/día, lo que representa aproximadamente de 10 a 20 veces la

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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).

Estudios de toxicidad para la reproducción y la fertilidad

Nilotinib no indujo teratogenicidad, pero mostró embrio y fetotoxicidad a dosis que también mostraron toxicidad materna. Se observó un aumento en las pérdidas post implantación 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 (principalmente disminución del peso fetal, fusión prematura de los huesos faciales (fusión huesos maxilar superior/cigomático) 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 postnatal 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 fue generalmente menor o igual a la de los humanos a dosis de 800 mg/día.

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.

Estudios en animales jóvenes

En un estudio de desarrollo juvenil, se administró nilotinib por vía oral mediante una sonda a ratas jóvenes desde la primera semana post parto hasta que eran adultos jóvenes (día 70 post parto) a dosis de 2, 6 y 20 mg/kg/día. Además de los parámetros estándar del estudio, se llevaron a cabo evaluaciones de elementos de referencia del desarrollo, efectos sobre el SNC, el apareamiento y la fertilidad. En base a una reducción del peso corporal en ambos géneros y un retraso en la separación prepucial en machos (que puede asociarse con una reducción del peso), el Nivel Sin Efectos Observados en ratas jóvenes se consideró que era 6 mg/kg/día. 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.

Estudios de fototoxicidad

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.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Nilotinib Olpha 150 mg cápsulas duras

Contenido de la cápsula
Lactosa monohidrato
Crospovidona
Poloxámero 188
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Cubierta de la cápsula
Gelatina
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Rojo allura AC – FD&C Red nº 40 (E129)

Tinta de impresión
Gomas lacas
Óxido de hierro negro (E172)
Propilenglicol
Hidróxido de potasio

Nilotinib Olpha 200 mg cápsulas duras

Contenido de la cápsula
Lactosa monohidrato
Crospovidona
Poloxámero 188
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

Cubierta de la cápsula
Gelatina
Dióxido de titanio (E171)
Tartrazina Tartrazine – FD&C Yellow 5 (E102)

Tinta de impresión
Gomas lacas
Óxido de hierro negro (E172)
Propilenglicol
Hidróxido de potasio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Nilotinib Olpha está disponible en los siguientes formatos:

Nilotinib Olpha 150 mg cápsulas duras

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Blísteres de PVC/PVDC/Alu
- Envases unitarios que contienen 28 cápsulas duras.
- Envases múltiples que contienen 112 cápsulas duras (4 envases de 28).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Nilotinib Olpha 200 mg cápsulas duras

Blísteres de PVC/PVDC/Alu.
- Envases unitarios que contienen 28 cápsulas duras.
- Envases múltiples que contienen 112 cápsulas duras (4 envases de 28).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Olpha AS,
Rupnicu iela 5,
Olaine, Olaines novads, LV-2114,
Letonia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nilotinib Olpha 150 mg cápsulas duras EFG. 91.734
Nilotinib Olpha 200 mg cápsulas duras EFG. 91.735

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: Noviembre 2026

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2026

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) http://www.aemps.gob.es/

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS