



El 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, inhibiendo así la proliferación celular e induciendo la apoptosis celular.

## **USO CLÍNICO**

El nilotinib está autorizado para el tratamiento de pacientes pediátricos con las siguientes indicaciones:

- Leucemia mieloide crónica (LMC) cromosoma Philadelphia positivo, de nuevo diagnóstico, en fase crónica (**A**). Esta indicación también está aprobada en pacientes adultos.
- Leucemia mieloide crónica (LMC) cromosoma Philadelphia positivo, en fase crónica, con resistencia o intolerancia a un tratamiento previo, incluido imatinib (**A**).

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

## **DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN**

La dosis recomendada en pacientes pediátricos es 230 mg/m<sup>2</sup>/12 horas por vía oral, redondeando a la dosis de 50 mg más próxima (máximo 400 mg). El esquema de dosificación se expone en la siguiente tabla:

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

Ajuste en neutropenia y trombocitopenia:

Recuento	Ajuste
RAN $<1,0 \times 10^9/l$ o plaquetas $<50 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir el tratamiento</li> <li>• Reanudar el tratamiento a las 2 semanas a la dosis previa si RAN <math>&gt;1,5 \times 10^9/l</math> o plaquetas <math>&gt;75 \times 10^9/l</math>. Si se mantiene bajo, reducir a <math>230 \text{ mg/m}^2</math> una vez al día</li> <li>• Si a pesar de la reducción de dosis se mantiene el problema, interrumpir el tratamiento</li> </ul>

No existen datos específicos sobre dosificación en situaciones especiales en niños. Las recomendaciones en adultos son las siguientes:

- **Insuficiencia hepática:** no es necesario ajuste de dosis. En caso de hepatotoxicidad (elevación transaminasas  $\geq$  grado 3 o elevación bilirrubina  $\geq$  grado 2), se recomienda suspender el tratamiento hasta que el efecto sea  $\leq$  grado 1 y reiniciar nilotinib a dosis de  $230 \text{ mg/m}^2$  una vez al día.
- **Insuficiencia renal:** no es necesario ajuste de dosis.

### **Administración:**

Tomar 2 veces al día, aproximadamente cada 12 horas, con el estómago vacío. No se debe ingerir alimentos durante las dos horas previas a la administración de la dosis ni durante, al menos, una hora después.

Las cápsulas duras deben tragarse enteras, con agua. Para pacientes que no puedan tragarlas, el contenido de cada cápsula puede dispersarse en una cucharadita de compota de manzana y tomarse en los quince minutos posteriores. No reutilizar la cuchara, no utilizar más de una cuchara de compota de manzana ni ningún otro alimento aparte de compota de manzana.

### **CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes.
- Hipopotasemia, hipomagnesemia o síndrome QT largo.

### **PRECAUCIONES**

- Hepatotoxicidad: se han observado elevaciones transitorias de aminotransferasas y de la bilirrubina total en niños con mayor frecuencia que en adultos. En esos casos se puede interrumpir temporalmente nilotinib, reducir la dosis o suspender el tratamiento de manera definitiva.
- Se recomienda monitorizar las hormonas tiroideas y hacer un seguimiento estrecho del crecimiento de los pacientes pediátricos en tratamiento con nilotinib.
- Prolongación del intervalo QT: se debe realizar un ECG al inicio de tratamiento, 7 días tras el inicio y posteriormente de manera periódica, así como tras modificación de dosis. También se debe realizar un control de la hipopotasemia e hipomagnesemia, y corregirlas si fuese necesario. Se recomienda evitar la administración concomitante de fármacos que alargan el intervalo QT o son fuertes inhibidores de CYP3A4. Se debe utilizar con precaución en pacientes con alteraciones cardiacas relevantes (prolongación de QT largo congénita, insuficiencia

cardiaca congestiva, bradicardia clínicamente significativa, etc).

- La trombocitopenia, neutropenia y anemia asociados al tratamiento con nilotinib ocurre con más frecuencia en pacientes resistentes o intolerantes a imatinib.

## **EFFECTOS SECUNDARIOS**

Se describen solo los frecuentes (1-10%), muy frecuentes (>10%) y las de relevancia clínica, para el resto consultar la ficha técnica. La frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas observadas en pacientes pediátricos han sido en general consistentes a las ya observadas en adultos, a excepción de las anomalías de las analíticas de hiperbilirrubinemia, que fueron más frecuentemente notificadas que en pacientes adultos. Se han notificado casos de retraso en el crecimiento, por lo que se recomienda hacer un seguimiento estrecho en los pacientes pediátricos en tratamiento con nilotinib.

- Hematológicos: neutropenia, trombocitopenia, pancitopenia, linfopenia.
- Metabolismo: hipofosfatemia.
- Digestivos: náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal.
- Hepáticos: elevación de transaminasas o bilirrubina.
- Musculoesqueléticos: mialgia, debilidad muscular.
- Cutáneos: erupción, prurito, alopecia.
- Sistema nervioso: cefalea, mareo, neuropatía periférica, hipoestesia, parestesia.
- Alteraciones psiquiátricas: depresión, insomnio, ansiedad.
- Pruebas complementarias: aumento de lipasa, aumento del colesterol total, aumento de los triglicéridos.

## **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

- Inhibidores potentes de CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromicina, ritonavir, zumo de pomelo): pueden aumentar las concentraciones de nilotinib. Se debe evitar la administración conjunta y, en caso de que se requiera el tratamiento con alguno de estos fármacos, se recomienda interrumpir el tratamiento con nilotinib. Si esto no fuera posible, en adultos se recomienda reducir la dosis, aunque no hay recomendaciones específicas para Pediatría.
- Inductores potentes del CYP3A4 (fenitoína, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, hierba de San Juan): es probable que reduzcan la exposición al nilotinib de forma clínicamente relevante.
- El nilotinib puede aumentar la exposición sistémica de los sustratos de CYP3A4 con estrecho margen terapéutico (midazolam oral, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, ciclosporina, fentanilo, sirolimus, tacrolimus). Se recomienda monitorización y, en caso necesario, ajuste de dosis.
- Los medicamentos que aumentan el pH gástrico pueden disminuir los niveles de nilotinib. En caso de precisar la administración de anti-H2, tomar 10 horas antes o 2 horas después de nilotinib; si se precisa antiácido, tomar 2 horas antes o 2 horas después de nilotinib.

## **DATOS FARMACÉUTICOS**

Cápsulas de gelatina dura.

**Excipientes de declaración obligatoria:** lactosa.

**Conservación:** a temperatura inferior a 30 °C y preservar de la humedad.

**Presentaciones comerciales:** las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>, y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace Presentaciones correspondiente a cada ficha.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado en febrero de 2020]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07422006/FT\\_07422006.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07422006/FT_07422006.html)
- Boletín Mensual de la AEMPS sobre Medicamentos de Uso Humano. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletinMensual/2019-boletinMensual/boletin-mensual-de-la-aemps-sobre-medicamentos-de-uso-humano-del-mes-de-septiembre-de-2019/>
- Carofiglio F, Lopalco A, Lopedota A, Cutrignelli A, Nicolotti O, Denora N, *et al.* Bcr-Abl Tyrosine Kinase Inhibitors in the Treatment of Pediatric CML. *Int J Mol Sci.* 2020;21(12):E4469.
- Hijiya N, Maschan A, Rizzari C, Shimada H, Dufour C, Goto H, *et al.* Phase 2 study of nilotinib in pediatric patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia. *Blood.* 2019;134(23):2036-2045.
- Micromedex Healthcare® Series. Greenwood Village, Colorado: Thomson Micromedex Drugdex® System [consultado en febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/>
- UpToDate (Pediatric drug information). Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions; 2012 [consultado en febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>
- Villa LF (ed.). Medimecum®, guía de terapia farmacológica. 23.ª edición. España: Adis; 2018.

**Fecha de actualización:** junio de 2020.

**La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).**