

0217/CNFV/DNFD
Panamá, 25 de febrero de 2014

Para: **Profesionales sanitarios**



De: **KARIMA TORRES DE AYALA**

Directora Nacional de Farmacia y Drogas Encargada

NOTA INFORMATIVA

POSIBLE RIESGO DE DESARROLLAR ENFERMEDADES RELACIONADAS A LA ATROSCLEROSIS CON EL USO DE NILOTINIB

EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

NILOTINIB

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

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

POSOLOGÍA

La dosis recomendada de nilotinib es de 300 mg dos veces al día. El tratamiento debe prolongarse mientras continúe el beneficio para el paciente.

Para la dosis de 400 mg una vez al día, se encuentran disponibles cápsulas duras de 200 mg.

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

Pacientes de edad avanzada

Aproximadamente el 12% de los individuos participantes en el ensayo clínico tenían 65 años ó más. No se observaron diferencias importantes respecto a la seguridad y eficacia en pacientes de ≥ 65 años de edad comparada con adultos de entre 18 y 65 años.

Pacientes con 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.

Pacientes con 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.

Pacientes con 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.

Se han notificado aumentos en los niveles de colesterol plasmático con el tratamiento con nilotinib. Se debe evaluar el perfil lipídico antes de iniciar el tratamiento con nilotinib y según esté indicado clínicamente durante el tratamiento.

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.

Para pacientes que no puedan tragar las cápsulas duras, el contenido de cada cápsula dura puede dispersarse en una cucharadita de compota de manzana (puré de manzana) y debe tomarse inmediatamente. No debe utilizarse más de una cucharadita de compota de manzana ni ningún otro alimento aparte de compota de manzana.

MECANISMO DE ACCIÓN

Nilotinib es un inhibidor potente de la actividad de la tirosina cinasa 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.

Nilotinib tiene poco o ningún efecto sobre la mayoría de las otras proteínas cinasas examinadas, incluyendo Src, excepto para las cinasas de los receptores PDGF, KIT y EphA2, 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.

GRUPO FARMACOTERAPÉUTICO

Agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína quinasa

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Pruebas de laboratorio y controles

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 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. Se recomienda evaluar el perfil lipídico antes de iniciar el tratamiento con nilotinib y controlarlo durante el tratamiento. Si se necesitan agentes hipolipemiantes, ver las interacciones con otros medicamentos antes de iniciar el tratamiento puesto que muchos agentes hipolipemiantes también se metabolizan por la vía de CYP3A4.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Sustancias que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de nilotinib

Nilotinib se metaboliza principalmente en el hígado y 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.

RESUMEN DEL PERFIL DE SEGURIDAD

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a nilotinib de 279 pacientes de un ensayo de Fase III aleatorizado en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica de nuevo diagnóstico tratados con 300 mg de nilotinib dos veces al día. La duración mediana de la exposición fue de 48,0 meses (intervalo 0,1-58,7 meses).

Las reacciones adversas no hematológicas más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron erupción, prurito, cefalea, náuseas, fatiga, alopecia y mialgia. La mayoría de estas reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada. Se observaron de forma menos frecuente ($< 10\%$ y $\geq 5\%$) dolor abdominal superior, estreñimiento, diarrea, astenia, sequedad de la piel, espasmos musculares, artralgia, vómitos, dolor abdominal y edema periférico, fueron de una intensidad de leve a moderada, manejables y generalmente no requirieron una

reducción de la dosis. Se observó una interrupción del tratamiento debida a reacciones adversas en un 9% de pacientes.

La toxicidad hematológica derivada del tratamiento incluyó mielosupresión: trombocitopenia (18%), neutropenia (15%) y anemia (7%). Se observó derrame pleural y pericárdico, independientemente de la causalidad, en un 1% y en <1% de pacientes, respectivamente, en tratamiento con nilotinib 300 mg dos veces al día. Se notificó hemorragia gastrointestinal, independientemente de la causalidad, en un 3% de estos pacientes.

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 absoluto >500 ms mientras recibieron medicación en el estudio. En <1% de los pacientes se observó un aumento de QTcF respecto al valor basal que superó los 60 ms, mientras recibieron medicación en el estudio. No se observaron casos de muerte súbita ni episodios de «Torsades de Pointes» (transitorios o sostenidos). No se observó una disminución del valor medio de la fracción de eyección ventricular respecto al valor basal (FEVI) en ningún momento durante el tratamiento. Ningún paciente presentó un valor de FEVI <45% durante el tratamiento ni una reducción absoluta del valor de FEVI de más de 15%.

HEALTH CANADÁ

Novartis Pharmaceuticals Canadá, Inc. (Novartis), en colaboración con Health Canadá, quieren comunicar importante información acerca de la seguridad de los informes de las condiciones relacionadas con la aterosclerosis en pacientes tratados con Nilotinib.

En pacientes que toman Nilotinib se han comunicado los siguientes efectos secundarios relacionados con la aterosclerosis durante los ensayos clínicos:

- Enfermedad oclusiva arterial periférica (endurecimiento y estrechamiento de las arterias que suministran sangre a los brazos y las piernas).
- Estenosis de la arteria femoral (endurecimiento y estrechamiento de las arterias situadas en la parte superior del muslo).
- Estenosis de la arteria coronaria (estrechamiento o endurecimiento de las arterias que irrigan el corazón que causa la angina (dolor de pecho)).
- Estenosis de la arteria carótida (estrechamiento o endurecimiento de la arteria carótida en el cuello).
- Accidente cerebrovascular (ictus).

Una revisión de la base de datos de búsqueda de la seguridad global de Novartis (entre el 1 de enero 2005 y 31 de enero de 2013) identificó un total de 277 casos de aterosclerosis, de los cuales 14 fueron casos canadienses.

SITUACIÓN EN PANAMÁ:

En la actualidad en la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, se encuentran registrados dos productos con el principio activo **Nilotinib**, los mismos se detallan a continuación:

| PRODUCTOS | REGISTRO SANITARIO |
|-------------------------|--------------------|
| Tasigna 150 mg Cápsulas | 83388 |
| Tasigna 200 mg Cápsulas | 69488 |

En el Centro Nacional de Farmacovigilancia a la fecha se han reportado 3 casos de reacciones adversas relacionadas a la estenosis asociados al tratamiento con nilotinib.

| REACCIONES ADVERSAS | No. DE CASOS |
|---------------------|--------------|
| Cansancio fácil | 1 |
| Mareos | 1 |
| Palpitaciones | 1 |

El Centro Nacional de Farmacovigilancia de la Dirección de Farmacia y Drogas de Panamá recomienda:

- A los profesionales de la salud, controlar los niveles de colesterol y azúcar en la sangre antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de forma periódica.

- A los profesionales de la salud, vigilar si sus pacientes presentan signos de arterosclerosis. **Signos y síntomas:** La aterosclerosis no causa síntomas hasta que el flujo sanguíneo a parte del cuerpo se bloquea o se vuelve lento.
 - Si las arterias que van al corazón se estrechan, el flujo sanguíneo allí puede disminuir o detenerse. Esto puede causar dolor torácico (angina estable), dificultad para respirar y otros síntomas.
 - Las arterias estrechas o bloqueadas también pueden causar problemas y síntomas en los intestinos, riñones, piernas (dolor en la pierna) y cerebro (derrame cerebral).
- A los pacientes, informar a su médico si tienen o han tenido alguna enfermedad que podría causar condiciones relacionadas con la aterosclerosis como problemas del corazón, presión arterial alta, colesterol alto, o glucosa alta antes de comenzar el tratamiento.
- A los pacientes, no suspender el tratamiento con Nilotinib o cambiar la dosis sin consultar su condición con su médico.
- A los pacientes cualquier consulta sobre el producto preguntar a su médico.
- A los profesionales de la salud y a los pacientes se les anima a reportar eventos adversos o efectos secundarios relacionados con el uso de estos medicamentos.

Le agradecemos su apoyo al Sistema Nacional de Farmacovigilancia y esperando continúe notificando sus sospechas y así contribuya a que en nuestro mercado nacional se comercialicen medicamentos más seguros, eficaces y de calidad.

El Centro Nacional de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud, les agradece las notificaciones de los problemas relacionados con los medicamentos, al Teléfono: 512-9404, correo electrónico: fvigilancia@minsa.gob.pa, enviando los formularios de reporte.

Le solicitamos haga extensiva esta información a los profesionales sanitarios.

P.D.: El objetivo de esta alerta es difundir información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las comunicaciones de las Agencias Reguladoras Internacionales. Esta es una traducción del texto original de carácter informativo. Cualquier incoherencia en el texto, prevalecerá el del texto en su idioma de origen.

Fuentes bibliográficas:

- (1) Health Canadá, Canadá [en línea] < <http://www.healthycanadians.sc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc/2013/26659a-eng.php>
- (2) Agencia Europea de Medicamentos (EMA), Unión Europea [en línea]<http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000798/WC500034394.pdf
- (3) <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000171.htm>

MFD-----última línea-----

"Cambio en la salud, un compromiso de todos"

APARTADO POSTAL 2048; PANAMÁ 1, PANAMÁ

Teléfonos: (507) 512-9404/ 9162 y Fax: 512-9196 - Correo electrónico: fvigilancia@minsa.gob.pa