



Pretanib

Nilotinib

**CÁPSULAS DURAS
(150 Y 200 MG.)**

MATERIAL EDUCATIVO PARA
PROFESIONALES Y PACIENTES

LEUCEMIA

Leucemia es un término general para denominar 4 tipos de cánceres de células sanguíneas cuyo factor común es su origen en la médula ósea, principal responsable de la producción constante de los tres tipos de células de la sangre a partir de las células madre (inmaduras): glóbulos rojos o hematíes, glóbulos blancos o leucocitos y las plaquetas. Lo más habitual es que las leucemias afecten a los glóbulos blancos.

Aunque las causas no se conocen del todo en la mayoría de los casos, se sabe que hay una alteración durante el proceso en el que las células madres de la médula ósea maduran. Esta alteración produce un cambio que transforma la célula normal en célula leucémica (cancerosas).

Estas células leucémicas ocupan la médula ósea reemplazando a las células sanguíneas normales. También pueden invadir otros órganos, como el hígado, el bazo, los ganglios linfáticos, los riñones y el cerebro. La alteración de las células madre inmaduras puede deberse a una modificación en el orden de ciertas partes de algunos cromosomas, lo que distorsiona la división celular y las células afectadas se multiplican sin cesar de forma descontrolada volviéndose cancerosas. Las principales formas de leucemia se dividen en cuatro categorías. Los términos mieloide y linfocítica denotan el tipo de célula implicada. Existe una forma aguda y una crónica de la leucemia mieloide y también de la linfocítica. Por lo tanto, los cuatro tipos principales de leucemia son: leucemia mieloide aguda o crónica y leucemia linfocítica aguda o crónica.

La leucemia aguda es una enfermedad que avanza rápidamente y que afecta principalmente las células que no están totalmente desarrolladas o diferenciadas. Estas células inmaduras no pueden desempeñar sus funciones normales. La leucemia crónica avanza lentamente y permite la proliferación de mayores cantidades de células desarrolladas. En general, estas células maduras pueden desempeñar algunas de sus funciones normales.

¿QUÉ ES LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA?

El término mieloide determina el tipo de células sanguíneas involucradas. En este caso son las células mieloides, que forman parte de los leucocitos (glóbulos blancos) y cuya función es defender al cuerpo de las infecciones. La leucemia mieloide crónica (LMC) es una alteración maligna de la célula madre que en su fase inicial produce células sanguíneas casi normales.

Con el tiempo el número de glóbulos rojos es menor al normal, mientras que hay un incremento de los glóbulos blancos y plaquetas en la sangre periférica, además de un destacado aumento del número de células mieloides en la médula ósea.

La LMC supone el 15% de todas las leucemias y se produce con una frecuencia de 1-2 casos por cada 100.000 personas, con una incidencia anual de 1,6 casos por 100.000 personas y una proporción de 1,4 hombres por cada mujer.

La mayoría de los pacientes que padecen LMC son personas mayores, con una mediana de edad en el momento del diagnóstico de 55 a 60 años.

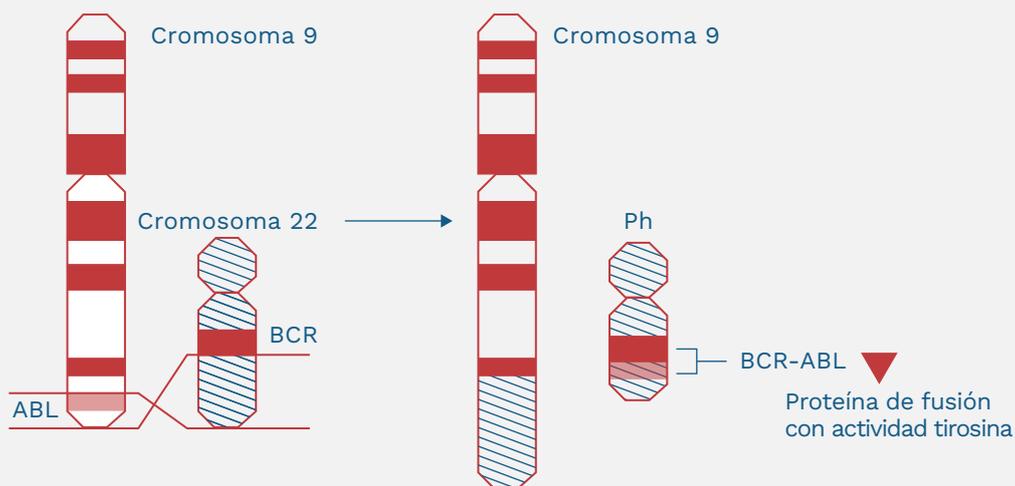
CROMOSOMA FILADELFIA Y LA LMC

Hace casi 50 años se identificó una anomalía genética asociada a la leucemia mieloide crónica. Las células cancerosas de los pacientes con LMC presentaban una alteración en el cromosoma 22, denominado cromosoma Filadelfia (Ph). La alteración consiste en que una parte del cromosoma 22 se rompe y se adhiere a la parte final del cromosoma 9, al tiempo que la parte restante del cromosoma 9 se une al cromosoma 22. (Figura 1).

ONCOGÉN BCR-ABL

Esta alteración del material genético en el cromosoma Filadelfia causa la unión de 2 genes, BCR (del cromosoma 22) y ABL (del cromosoma 9) que, en consecuencia, codifican la proteína de fusión BCR-ABL, defecto molecular oncogénico responsable de la leucemia mieloide crónica Filadelfia + (LMC Ph+). En las células leucémicas, el BCR-ABL está permanentemente activado y estimula su proliferación y crecimiento.

Figura 1. Cromosoma Filadelfia y oncogén BCR-ABL



FASES DE LA LMC PH+

La evolución natural de la LMC Ph+ incluye 3 fases con un pronóstico de empeoramiento progresivo.

- La primera fase o Fase Crónica (FC): aproximadamente el 95% de los pacientes con LMC Ph+ se encuentran en la FC en el momento del diagnóstico. Durante esta fase los síntomas son leves y los glóbulos blancos pueden seguir luchando frente a las infecciones. Sin tratamiento, esta fase de la enfermedad puede persistir durante una mediana de 3-5 años antes de progresar a las fases avanzadas.
- La siguiente fase sería la acelerada (Fase Acelerada=FA): se caracteriza por un deterioro progresivo del estado de salud general, con dolor óseo, pérdida de apetito y peso y fiebre. Puede haber un mayor aumento de tamaño del bazo. Estos síntomas se hacen cada vez más frecuentes e intensos. En esta fase

del 10 a 20% de las células sanguíneas y de la médula ósea son blastos o células inmaduras. La mayoría de los pacientes permanecen en FA durante 4-6 meses. En ocasiones, los pacientes progresan directamente de la FC a la fase de crisis blástica (CB), sin pasar por un período de transición de FA. Se asocia con una resistencia progresiva al tratamiento con quimioterapia convencional.

- La tercera fase o “Crisis Blástica” (CB): Es una transformación a leucemia aguda, que sigue generalmente a la fase acelerada. Se caracteriza por la presencia de un alto número de células inmaduras (20% o más de las células sanguíneas y de médula ósea) que pueden ser detectadas en sangre periférica. Los signos clínicos se asocian con un empeoramiento general ya que se acelera la pérdida de peso, la falta de apetito aumenta así como el cansancio por anemia. El paciente tiende a presentar un aumento del tamaño del hígado y el bazo, fiebre, sudores nocturnos y dolores óseos que en ocasiones se acompaña de fracturas. Disminuyen los glóbulos rojos y las plaquetas lo que lleva a que los pacientes puedan tener además infecciones severas o hemorragias.

PRESENTACIÓN CLÍNICA: SÍNTOMAS

En los pacientes con LMC Ph+, los síntomas tienden a desarrollarse lentamente. Muchos de estos síntomas son comunes también en otras enfermedades, lo que puede ser una dificultad a la hora de realizar un diagnóstico. En muchos casos la enfermedad se detecta en ausencia de síntomas evidentes durante un reconocimiento médico rutinario. En presencia de síntomas, estos incluyen fatiga, sudoración nocturna y pérdida de peso. Un aumento del tamaño del bazo puede causar molestias abdominales, saciedad precoz o pérdida de apetito.

Cansancio	El paciente tiene menos energía por la presencia de menos glóbulos rojos sanos y el aumento de células leucémicas.
Problemas en la respiración	El paciente puede quedarse sin aliento fácilmente durante la realización de actividades normales.
Piel pálida	Debido al bajo número de glóbulos rojos.
Bazo inflamado	Dolor o sensación de saciedad en la parte superior izquierda del abdomen.
Pérdida de peso	Se debe a un descenso de la ingesta o a un aumento de la necesidad de utilización de energía.
Pueden presentar otros síntomas como la sudoración nocturna.	

DIAGNÓSTICO

Se realizan múltiples tipos de pruebas para diagnosticar correctamente la enfermedad, e incluso para saber cuál es el tratamiento más eficaz y conveniente. Las siguientes pruebas se pueden realizar para diagnosticar y/o controlar la LMC:

Análisis de sangre	Proporciona un recuento de la cantidad de los diferentes tipos de células en la sangre.
Biopsia de la médula ósea	Se extrae con una aguja una muestra de la médula, del esternón o de la parte posterior del hueso de la cadera con el fin de estudiar las células ahí presentes.
Citogenética	Es el análisis de los cromosomas de las células, que incluye una evaluación de su cantidad, tamaño, forma y disposición. Se realiza para detectar y medir el número de células con cromosoma Filadelfi a en la médula ósea.
Hibridación in situ fluorescente (FISH)	Se utiliza para detectar el gen de fusión BCR-ABL y controlar a los pacientes que reciben tratamiento.
Reacción en cadena por la polimerasa (PCR)	Una prueba genética de ADN que puede detectar el gen de fusión BCR-ABL y otras anomalías moleculares. Es una prueba muy sensible y también permite controlar a los pacientes que reciben tratamiento
Pruebas por imagen	Se suelen utilizar pruebas por imágenes para determinar si la enfermedad está afectando a otras partes del cuerpo. <ul style="list-style-type: none"> • Tomografía computarizada (TC o TAC). • Ecografía para observar el tamaño del bazo.

TRATAMIENTOS PARA LMC PH+ 1.

1. Objetivos del tratamiento

El objetivo del tratamiento del paciente con LMC en fase crónica es restaurar el recuento de células sanguíneas a niveles normales y eliminar las células leucémicas.

En la actualidad hay avances significativos y esperanzadores en el tratamiento de la LMC Ph+. Los tratamientos actuales consiguen habitualmente restablecen los niveles normales de células sanguíneas, manteniéndolos en estos niveles o muy cerca. El tamaño del bazo disminuye hasta dimensiones normales. Las infecciones y hemorragias pasan a ser inusuales y los pacientes dejan de tener los síntomas de la enfermedad y son capaces de volver a las actividades de su vida diaria. De todas maneras, se necesitará seguir con chequeos periódicos incluyendo análisis de sangre y otros tipos de pruebas que determinen la estabilidad de la respuesta clínica, tanto citogenética como molecular. (Mirar criterios de respuesta al tratamiento) También se realizarán pruebas periódicas de la médula ósea durante las primeras etapas del tratamiento, y con menos frecuencia cuando haya pasado un tiempo y la LMC esté ya bajo control.

2. Criterios de respuesta al tratamiento en la LMC Ph+

Como consecuencia del éxito en el tratamiento de la LMC Ph+, expertos de todo el mundo sugirieron definiciones de respuesta y han definido recomendaciones consensuadas para la evaluación de la respuesta con el objeto de estandarizar el tratamiento óptimo de la LMC Ph+ (Tabla 1).

Respuesta hematológica

En la LMC Ph+ se observa una respuesta hematológica al tratamiento en forma de una reducción del recuento de glóbulos blancos acompañada de una disminución del tamaño del bazo.

- Una respuesta hematológica completa (RHC) incluye un recuento normal de glóbulos rojos, blancos y plaquetas y un bazo no detectable a la palpación. Las recomendaciones de tratamiento indican que alcanzar una RHC en el plazo de 3 meses tras el inicio del tratamiento se considera una respuesta óptima.

Respuesta citogenética

La respuesta citogenética hace referencia a una reducción de la presencia del cromosoma Ph+.

- Una respuesta citogenética completa (RCgC) se define como la disminución de aproximadamente 100 veces en el número de células Ph+ con respecto a los niveles de diagnóstico. De acuerdo con las recomendaciones de la Red Europea de Leucemia (ELN) y las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) americanas, una respuesta óptima durante el tratamiento de la LMC Ph+ consiste en alcanzar una RCgC en el plazo de 1 año tras el inicio del tratamiento.

Respuesta molecular

Con la aparición de tratamientos dirigidos, la mayoría de los pacientes con LMC Ph+ pueden alcanzar niveles más profundos de respuesta, y los investigadores y médicos han recurrido a métodos de detección más sensibles de la enfermedad residual mínima en la LMC Ph+. Se han elaborado criterios estrictos de respuesta que reflejan la enfermedad a nivel molecular. Las reducciones en los niveles de BCR-ABL en el paciente, determinadas mediante el método altamente sensible de la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa previa transcripción inversa (RQ-PCR), definen una respuesta molecular.

- Una respuesta molecular mayor (RMM) se define como una reducción ≥ 1.000 veces el número de BCR-ABL en comparación con los niveles de antes del tratamiento. Las recomendaciones sobre el tratamiento de la LMC Ph+ indican que lo óptimo es alcanzar una RMM en un plazo de 18 meses de tratamiento.

Tabla 1. Recomendaciones para el control de la respuesta al tratamiento de la LMC Ph+

	Respuesta hematológica	Respuesta citogenética	Respuesta molecular ^a
Frecuencia	<ul style="list-style-type: none">• En el momento del diagnóstico.• Cada 15 días hasta alcanzar y confirmar una respuesta completa.• Cada 3 meses o según sea necesario	<ul style="list-style-type: none">• En el momento del diagnóstico.• Al cabo de 3 y 6 meses y, posteriormente, cada 6 meses hasta alcanzar y confirmar una respuesta completa.• A continuación, cada 12 meses si no puede garantizarse un control molecular periódico.	<ul style="list-style-type: none">• Cada 3 meses hasta alcanzar y confirmar una respuesta molecular mayor.• A continuación, cada 6 meses.
Métodos	<ul style="list-style-type: none">• Hemograma completo con fórmula leucocítica.	<ul style="list-style-type: none">• Estudio citogenético convencional.• Puede utilizarse la hibridación in situ fluorescente en la interfase para controlar que la respuesta citogenética sea completa.	<ul style="list-style-type: none">• RQ-PCR.

^a BCR-ABL para controlar la relación génica de acuerdo con la Escala Internacional.

TRATAMIENTOS ACTUALES

La leucemia mieloide crónica es una enfermedad que se considera incurable en la mayoría de los casos con los tratamientos médicos actuales, pero ha habido avances muy significativos durante los últimos años que nos permiten ser más optimistas.

El tratamiento médico va dirigido en primer lugar a controlar los síntomas y prevenir la evolución de la enfermedad. El tipo de tratamiento dependerá de la fase en la que esté la enfermedad, y de la edad o estado general del paciente, pero estará siempre sujeto a lo que el especialista considere idóneo en cada caso.

A - TERAPIAS DIRIGIDAS ITKS

Durante los últimos 10 años la investigación en LMC ha llevado a un nuevo enfoque en el tratamiento de la enfermedad mediante medicamento denominados “terapias dirigidas”. Estas nuevas terapias centran su acción sobre zonas específicas de las células anómalas que están implicadas en la enfermedad y que contienen un oncogen (defecto genético) que no se encuentra en las células normales que produce una proteína llamada BCR-ABL, que es la responsable del crecimiento descontrolado de las células de la LMC Ph+. Esta proteína es una tirosina cinasa. Una nueva generación de fármacos se creó para poder combatir esta enfermedad dirigiendo su acción sobre esta proteína. Los denominados “In-hibidores de la tirosina cinasa” son actualmente un tratamiento estándar frente a la LMC Ph+.

Imatinib

La aparición de imatinib supuso una revolución que abrió el camino en la investigación y búsqueda de nuevas vías de tratamiento de la leucemia mieloide crónica.

Imatinib ha sido el primer inhibidor de la tiorina cinasa y fue diseñado para detener selectivamente el crecimiento de las células leucémicas, bloqueando la proteína tirosina cinasa producida por el gen BCR/ABL.

Imatinib está indicado en el tratamiento de:

- Pacientes adultos y pediátricos con leucemia mieloide crónica (LMC), cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) (BCR-ABL) de diagnóstico reciente para los que no se considera como tratamiento de primera línea el trasplante de médula ósea.
- Pacientes adultos y pediátricos con LMC Ph+ en fase crónica tras el fallo del tratamiento con interferón-alfa, o en fase acelerada o crisis blástica.
- Pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+) de diagnóstico reciente, integrado con quimioterapia.
- Pacientes adultos con LLA Ph+ refractaria o en recaída, como monoterapia.
- Pacientes adultos con síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos (SMD/SMP) asociados con el reordenamiento del gen del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR).
- Pacientes adultos con síndrome hipereosinofílico (SHE) avanzado y/o leucemia eosinofílica crónica (LEC) con reordenación de FIP1L1-PDGFR.

Imatinib es un tratamiento generalmente bien tolerado, pero algunos pacientes no pueden tomar imatinib debido a que no toleran la dosis terapéutica (intolerancia) o porque la LMC no responde al tratamiento (resistencia).

- Intolerancia: en algunas ocasiones, algunos pacientes tienen dificultades para seguir el tratamiento con imatinib debido a los efectos adversos.
- A estos pacientes se les considera intolerantes al tratamiento.
- Resistencia: un pequeño porcentaje de pacientes con LMC Ph+ que toma imatinib no responde o deja de responder al tratamiento. Esto se denomina resistencia al tratamiento. Los médicos siguen investigando por qué ocurre esto, pero sin embargo sí hay conocimiento de por qué ocurre en pacientes que han respondido a imatinib durante años. Con el tiempo, la proteína BCR-ABL, responsable de la proliferación de los glóbulos blancos, puede cambiar o mutar, lo que hace que imatinib deje de mantener su eficacia.

Nilotinib

Con la experiencia acumulada durante los años de imatinib en el mercado, se diseñó un nuevo inhibidor de la tirosina cinasa que pudiera bloquear de manera más eficaz la proteína BCR-ABL, evitando así las posibles resistencias encontradas con Imatinib y consiguiendo un fármaco más potente en el tratamiento de la LMC Ph+ de nuevo diagnóstico y en pacientes resistentes o intolerantes a Imatinib también.

Bajo esta premisa nació Nilotinib. Así, Nilotinib inhibe de forma selectiva el crecimiento y proliferación de las células cancerosas e induce la muerte en células leucémicas primarias cromosoma Filadelfia+.

Nilotinib está indicado en el tratamiento de:

- Leucemia mieloide crónica (LMC) cromosoma Filadelfia+, de nuevo diagnóstico, en fase crónica.
- LMC cromosoma Filadelfia+ en fase crónica y en fase acelerada, con resistencia o intolerancia a un tratamiento previo, incluido Imatinib.

Dasatinib

Dasatinib, también forma parte del grupo de los inhibidores de la tirosina cinasa.

Apareció después que imatinib y su indicación inicial estaba centrada en los pacientes que no podían tomar Imatinib, por resistencia o porque el fármaco no tenía el efecto deseado

Dasatinib está indicado en el tratamiento de:

- LMC en fase crónica, acelerada o blástica, con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, (incluido mesilato de Imatinib).
- Leucemia linfoblástica aguda (LLA) cromosoma Filadelfia+ (Ph+) y crisis blástica linfóide procedente de LMC con resistencia o intolerancia al tratamiento previo.

B - OTROS TRATAMIENTOS

Inmunoterapia: Interferón

Los interferones son una familia de proteínas que, si bien son producidas naturalmente por nuestro cuerpo, se han administrado en la LMC desde hace años por sus propiedades para modular el sistema inmunológico, reduciendo el crecimiento y la división de las células cancerosas. En el tratamiento de

LMC, el más utilizado es el interferón alfa, aunque en la actualidad se considera que los inhibidores de la tirosina cinasa son el tratamiento de elección.

Los efectos secundarios más comunes son fiebre, dolor muscular, dolor articular, cansancio y depresión.

Quimioterapia

La quimioterapia es un tratamiento cuya función es la de eliminar y evitar la proliferación de las células cancerosas. El mayor problema de la quimioterapia es su baja especificidad, es decir, que afecta tanto a células cancerosas como a células normales; aunque suele afectar más a las de rápida división como es el caso de las cancerosas. Esta baja especificidad hace que tengan un elevado número de efectos secundarios como náuseas, vómitos, llagas en la boca, mayor riesgo de infecciones, cansancio, pérdida de apetito y pérdida del cabello.

En el tratamiento de la LMC, cuando no estaban disponibles los tratamientos dirigidos, la quimioterapia tenía mucha más relevancia terapéutica, quedando tras el lanzamiento de estos relegados a un uso menor. Dicho uso se centra en el tratamiento cuando fallan los inhibidores de la tirosina cinasa o interferón, o como complemento para el trasplante de células madre.

Entre estos fármacos están la hidoxicarbamida, citarabina y busulfan. Algunos de estos tratamientos como interferón- α , citarabina, hidoxicarbamida o busulfan pueden ser utilizados antes y en algunos pacientes de forma conjunta con inhibidores de la tirosina cinasa.

C - TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA O CÉLULAS MADRE

Es un procedimiento por el que se reemplaza la médula ósea del paciente por células denominadas “células madre hematopoyéticas”; que están especializadas en la formación de las células sanguíneas: glóbulos rojos, blancos y plaquetas. Las células madre hematopoyéticas se encuentran tanto en la sangre como en la médula ósea.

Existen dos tipos de trasplantes que dependen de la procedencia de las células madre:

- Alotrasplante (o trasplante alogénico): las células madre provienen de otra persona compatible.
- Autólogo (AUTO). las propias células madre del paciente.

En el tratamiento de la LMC en determinados casos puede estar indicado el trasplante alogénico, y pueden ser una opción de tratamiento primordial para algunos pacientes ya que en la actualidad es el único tratamiento que puede llegar a ser curativo.

En un alotrasplante, las células madre proceden de un donante cuyo tejido tiene el mayor grado de similitud genética con el del paciente. Aunque lo usual es que el donante sea un pariente (ej: hermano/hermana), también pueden serlo personas no emparentadas. Cuanto más parecidos sean los tejidos mayor posibilidad de compatibilidad habrá y por lo tanto, mayor posibilidad de que el trasplante no sea rechazado por el paciente.

El procedimiento en la mayoría de los casos consiste en un tratamiento con altas dosis de quimioterapia y/o radioterapia con el fin de destruir el mayor número de células cancerosas posible. Este tratamiento también lleva consigo como efecto adicional la destrucción del tejido de la médula ósea y la inhibición del sistema inmunológico del paciente. Estos dos efectos facilitan el trasplante al evitar el rechazo de las células del donante.

En algunos casos, y para conseguir menos efectos secundarios, como ocurre en pacientes de edad avanzada, el alotrasplante se puede realizar con dosis más bajas de quimioterapia y/o radioterapia, aún suficientes para inhibir el sistema inmunológico y así evitar el rechazo de las células del donante. Este tipo de trasplante se denomina “no mieloablativo”, “minitrasplante” o “trasplante de intensidad reducida”.

En los alotrasplantes, las células de reemplazo necesitan un tiempo para que, tras crear células sanguíneas nuevas, se conviertan en médula sana. Durante este período de tiempo y por los efectos de la quimioterapia sobre el sistema inmunológico, el paciente está expuesto a un mayor riesgo de contraer infecciones, lo que hace que pueda que necesite el uso de antibióticos.

Otros efectos secundarios son náuseas, vómitos, pérdida de apetito, alopecia y llagas en la boca o un bajo recuento de glóbulos rojos y plaquetas que pueden necesitar de una transfusión.

Un riesgo importante es que las células del sistema inmune del donante rechace los tejidos del paciente, causando lo que se llama la “Enfermedad injerto contra huésped” (GVHD, por sus siglas en inglés).

Antes de recomendarle un trasplante, su especialista le comentará más detenidamente los riesgos y los posibles efectos secundarios a corto y a largo plazo acorde con sus características como edad, la compatibilidad genética con los posibles donantes, la fase de la enfermedad, tratamientos previos y estado general.

¿QUÉ ES PRETANIB?

Tras descubrir la implicación de BCR-ABL en la LMC Ph+, se diseñaron inhibidores de la tirosina cinasa (ITK) para bloquear específicamente la actividad de BCR-ABL y con ello la progresión de la LMC.

Con más de una década de experiencia clínica en la administración de ITKs, se ha confirmado que estos tratamientos son eficaces y bien tolerados, y que han cambiado la evolución natural de la LMC Ph+.

Las investigaciones sobre inhibidores más potentes de BCR-ABL, la principal causa y promotor de la enfermedad en pacientes con LMC en fase crónica, permitieron el desarrollo de otro ITK, Nilotinib. En estudios preclínicos, la molécula resultante, nilotinib demostró una potencia in vitro para inhibir la proliferación de células que expresan BCR-ABL entre 20 y 50 veces superior en comparación con imatinib.

Nilotinib ha demostrado ser superior a imatinib en pacientes con LMC Ph+ tras 2 años de tratamiento.

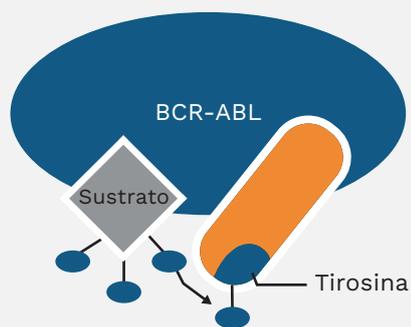
¿CÓMO FUNCIONA PRETANIB?

“Inhibidor de la tirosina cinasa BCR-ABL”

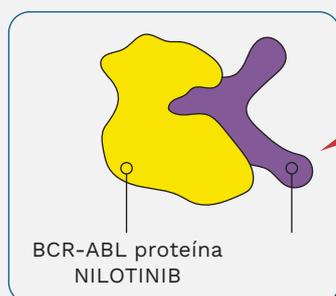
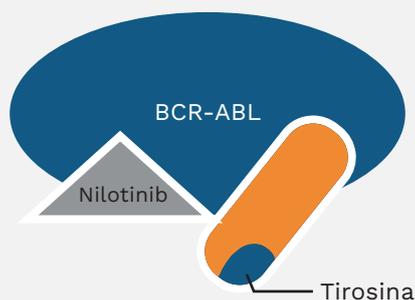
Nilotinib, es una nueva sustancia que se une a una molécula llamada ATP que proporciona la energía que necesita la proteína BCR-ABL, responsable de la LMC Ph+. Al inhibir esta energía, Nilotinib bloquea su actividad. La estructura química de Nilotinib cuenta con una actividad y especificidad sobre BCR-ABL mejoradas en comparación con imatinib.

La interrupción con Nilotinib de las señales de BCR-ABL en células leucémicas conduce, en última instancia, a una disminución de la división y crecimiento celular y a la inducción de la muerte celular.

Señalización activa de BCR-ABL



BCR-ABL inactivada



Nilotinib desactiva el efecto alterado de la proteína BCR-ABL

Previene que las células con el gen BCR-ABL, responsable de la alteración en la proliferación de las células sanguíneas, produzcan la sobreexpresión que lleva a la LMC.

Antes de tomar PRETANIB

En caso de que usted vaya a tomar PRETANIB por prescripción facultativa, indique a su médico si:

- Tiene algún problema cardíaco o está tomando algún medicamento para el corazón.
- Tiene un latido irregular.
- Tiene una alteración denominada prolongación del intervalo QT en algún electrocardiograma que le hayan realizado anteriormente o historia familiar con este problema.
- Si sabe que tiene niveles bajos de potasio o magnesio, o tiene algún problema en hígado o páncreas.
- Si está embarazada, amamantando o es intolerante a la lactosa.

PRETANIB® puede causar un problema cardíaco llamado prolongación del intervalo QT, que causa un latido irregular. Su médico le hará Electrocardiogramas (ECG) con frecuencia durante el tratamiento.

Usted recibirá Nilotinib si:

- Es un paciente con LMC Ph+ de nuevo diagnóstico

Nilotinib ha demostrado mantener más pacientes con LMC Ph+ en la fase crónica que Imatinib.

Pretanib viene en cápsulas de 150 mg:

- Para pacientes de nuevo diagnóstico, la dosis es de 300 mg dos veces al día en intervalos de 12 horas
- No tome PRETANIB con comida.

En la actualidad la evolución a fase acelerada de la enfermedad o una respuesta no óptima y en especial en pacientes con mutaciones (resistentes a los inhibidores de la tirosina cinasa), hacen al paciente candidato de un trasplante alogénico. Los datos de eficacia y duración de la respuesta de Nilotinib indican el menor riesgo de los pacientes tratados con nilotinib a necesitar un trasplante alogénico.

El control de la LMC conlleva un tratamiento crónico, por lo que hay que tener muy en cuenta la seguridad y su relación con la calidad de vida.

Nilotinib es un tratamiento generalmente bien tolerado: la mayoría de efectos adversos se produjeron durante el inicio, con una tendencia a resolverse durante los dos primeros meses y no produjeron una interrupción del tratamiento.

- Es un paciente con LMC Ph+ que no ha respondido o es intolerante a Imatinib

Nilotinib ha demostrado que ayuda a pacientes tratados previamente.

Pretanib viene en cápsulas de 200 mg:

- 400 mg dos veces al día en pacientes con LMC en fase crónica o fase acelerada con resistencia o intolerancia al tratamiento previo.
- Tomado cada 12 horas.
- No tome Nilotinib con comida.

- Según las recomendaciones de la ELN (European Leukemia Net) y según los datos del ensayo del 61% de los pacientes no presentan una respuesta óptima a Imatinib.
- Nilotinib se ha estudiado en un ensayo clínico internacional con 321 pacientes con LMC en fase crónica resistentes o intolerantes a imatinib, cuyo resultado tras 2 años fue que:

Ayudó a que la mayoría de pacientes se mantuvieran en fase crónica, sin que los síntomas empeoraran.

- El intento de optimizar el tratamiento con imatinib puede pasar por aumentar la dosis, pero eso incrementa la toxicidad sin presentarse mejoría en la respuesta en un 57 % de los pacientes, por lo que se puede plantear un cambio rápido a Nilotinib.
- También ha sido estudiado Nilotinib en pacientes con LMC en fase acelerada demostrándose tasas de respuestas rápidas y duraderas en pacientes con LMC Ph+ en FA con intolerancia y resistencia a imatinib.
- Aproximadamente 2/3 de las nuevas mutaciones con imatinib fueron sensibles a Nilotinib según un estudio clínico

Tomar correctamente el fármaco es un factor importante para conseguir maximizar la eficacia y seguridad del tratamiento.

- Algunos efectos adversos a largo plazo pueden ser un obstáculo para cumplir el tratamiento. En un estudio clínico, imatinib mostró un 40 % de casos con toxicidad no hematológica que podría ser problemática e invalidante por su cronicidad.
- En un estudio en que se cambió Imatinib por Nilotinib en pacientes con efectos adversos, el 82% de los pacientes presentó una mejoría en la calidad de vida.

¿CÓMO TOMAR PRETANIB?

- Tome Pretanib con el estómago vacío. Esto es importante porque la comida aumenta la cantidad de fármaco en la sangre, lo que puede suponer un aumento de efectos adversos.
- Debe evitar comer durante las 2 horas previas a la toma de Nilotinib y 1 hora después de hacerlo.
- Debe tomar Pretanib en intervalos de 12 horas.
- Indíquelo a su médico si está tomando otros medicamentos, vitaminas o suplementos herbales ya que pueden alterar la forma de actuación de Pretanib.
- Si olvida tomar una dosis, no deberá tomar una dosis adicional, sino esperar a la siguiente dosis, según la pauta establecida.
- Si no puede tragar las cápsulas, el contenido de cada cápsula 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.
- Mantenga Pretanib a temperaturas no superiores a 30°C y conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

¿POR CUÁNTO TIEMPO DEBERÁ TOMAR PRETANIB?

Pretanib es un tratamiento a largo plazo. Su médico le hará un seguimiento regular para comprobar que el tratamiento está teniendo el efecto deseado.

Si tiene preguntas no dude en ponerse en contacto con su médico.

**NO DEJE DE TOMAR PRETANIB NI CAMBIE LA DOSIS
SIN CONSULTARLO CON SU MÉDICO**

¿QUÉ PUEDO HACER PARA NO OLVIDAR TOMAR PRETANIB?

- Tome Nilotinib siempre a la misma hora como parte de su rutina diaria.
- Programe una alarma en el móvil o en el ordenador para recordarlo.
- Pídale a alguien que le ayude a recordarlo.
- Ponga una marca en el calendario cada día que lo tome, y podrá ver si un día se olvida.

La importancia de tomar Pretanib siempre a la misma hora

- La proteína BCR-ABL está siempre funcionando, y esto hace que los síntomas y la enfermedad empeoren.
- Pretanib inhibe esta proteína y ralentice la máquina que causa el cáncer en su origen.
- Para que Pretanib funcione correctamente bloqueando la proteína BCR-ABL, necesita que cierta parte del fármaco siga en la sangre todo el rato.

**CADA DOSIS QUE TOMA DE PRETANIB PONE
EN JAQUE A LA PROTEÍNA BCR-ABL**

¿QUÉ HAGO SI ME OLVIDO UNA DOSIS?

- Los pacientes que olvidan 3 o más dosis por mes obtienen menos eficacia del tratamiento.
- Si olvida tomar una dosis, no deberá tomar una dosis adicional, sino esperar a la siguiente dosis, según la pauta establecida.
- Si tiene efectos adversos o debe tomar otra medicación que no haya consultado con su médico, hable con él antes de dejar una toma.

NUNCA DEJE DE TOMAR LA MEDICACIÓN SIN CONSULTARLO CON SU MÉDICO

¿CÓMO CUIDARSE?

El tratamiento con Pretanib le ayudará a tener su enfermedad bajo control, pero debe ser consciente de que hay ciertas pautas que le ayudarán a que, tanto psicológica como físicamente, se encuentre mejor.

- Vaya a todas las citas que tenga con su médico.
- Hable con su médico y pregunte todo lo que crea que necesita/quiere saber.
- Pregunte sobre los posibles efectos adversos, cualquier pista puede ser fundamental para evitar problemas futuros.
- Siga las recomendaciones y consejo de su médico para prevenir infecciones.
- Coma sano cada día. Es mejor comer 4 o 5 comidas ligeras al día que 3 grandes comidas.
- No fume.
- Haga ejercicio, y antes de hacer un programa específico, hable con su médico.
- Mantenga un archivo con todo su historial médico, con pruebas y resultados.
- Hable abiertamente con sus amigos y su familia sobre su enfermedad y su tratamiento. Esto le ayudará a usted y a ellos a comprender todo mejor y a vivir más tranquilos.
- Pida ayuda si su ánimo no mejora con el tiempo. Por ejemplo, si está deprimido o triste todos los días durante dos semanas, pida consejo. La depresión es una enfermedad que se puede tratar mientras está con Pretanib.

Recuerde que las esperanzas para pacientes con LMC están creciendo cada día, hay un horizonte lleno de nuevas opciones que pronto estarán disponibles.

¿QUÉ EFECTOS ADVERSOS TIENE PRETANIB?

Como todos los medicamentos, Pretanib puede tener efectos adversos, aunque no todos los pacientes los sufren. Por lo general, Pretanib es un medicamento bien tolerado y la mayoría de los efectos adversos son moderados o leves y desaparecen después de unos días o semanas de tratamiento.

No dude en ponerse en contacto con su médico si tiene efectos adversos, ya que su aparición también puede suponer una importante información para su tratamiento.

En algunos casos, su médico creará conveniente interrumpir el tratamiento, disminuir su dosis o simplemente prescribirle medicación para tratar o mejorar los efectos adversos. También puede que su médico también le de consejos dietéticos para evitar o disminuir los efectos de dichos efectos.

NO DEJE DE TOMAR LA MEDICACIÓN POR ESTOS EFECTOS ADVERSOS A MENOS QUE SE LO DIGA SU MÉDICO

Los efectos adversos más frecuentes ($\geq 10\%$ de los pacientes) en los estudios realizados con PRETANIB fueron en su mayoría leves o moderados. Dichos efectos adversos fueron en su mayoría controlables y manejables:

Rash (enrojecimiento de la piel) y prurito (picores de piel)

Erupción o enrojecimiento de la piel o ambas cosas a la vez que pueden aparecer como reacción al tratamiento. En el caso del prurito, presentará picor generalizado en la piel, también debido a una reacción adversa al medicamento. Generalmente no tiene importancia y es pasajero.

Seguramente su médico le prescribirá el uso de antihistamínicos o corticoides. No los use sin consultarlo. Otros consejos pueden ser: Utilizar cremas emolientes para mantener una buena hidratación de la piel. Evitar exposición solar y utilizar cremas de alto factor de protección UV, uso de sombrero. Evitar lociones y cremas que contengan irritantes. Se pueden utilizar tratamientos profilácticos tales como antibióticos, cremas hidratantes.

Cefaleas/Dolor de cabeza

Es posible que sufra dolores de cabeza de intensidad leve o moderada. Trate el dolor con analgésicos o pregunte a su médico sobre posibles tratamientos.

Náuseas/Vómitos

La afectación del sistema nervioso central por parte de la medicación es la principal causa de que usted sienta náuseas y vómitos, que es el encargado de estas funciones en nuestro organismo.

Seguramente ya le prescriban medicación contra las náuseas y vómitos, pero sería conveniente seguir una serie de consejos básicos para disminuir su efecto. Tomar la medicación tal y como se la pautó su médico, comer pequeñas cantidades lentamente entre horas, para evitar tener el estómago vacío. Procurar que la comida sea baja en grasas y poco condimentada. Beber líquidos fríos a pequeños sorbos, separado de las comidas. Si el olor de las comidas le molesta, intente no cocinar y espere a que la comida enfríe para que disminuya el olor. Sentarse un rato después de comer.

Dolor óseo y muscular

El dolor en el cuerpo, como si tuviera contusiones o golpes; o como si le ardiera el cuerpo, son consecuencia del tratamiento.

Si siente dolor, no se aguante sin hacer nada. El médico le prescribirá fármacos que ayudan a aliviar el dolor o a eliminarlo.

El tratamiento dependerá del tipo de dolor que usted sufra, ya sea leve y constante o agudo y punzante. Dependerá también de la localización del dolor y de la intensidad.

Fatiga

La fatiga es una afección multi-causal compleja. Con el tratamiento de PRETANIB puede que sufra una disminución de glóbulos rojo lo cual lleva a una anemia que supone una de las causas de la fatiga, además de afectar al sistema nervioso central lo que también conlleva un aumento de dicha afección. Las diferentes medicaciones contra vómitos, náuseas o depresión también aumentan la sensación de fatiga. Frente a las diferentes causas de la fatiga también hay diferentes tratamientos y consejos, desde tratar los síntomas hasta ejercicio, psicoterapia y educación del paciente.

También se han observado otra serie de efectos adversos comunes en un menor porcentaje de pacientes (<10% y ≥ 5%) y que se consideran de intensidad leve y moderada, manejables que no requirieron de modificación en el tratamiento:

- Estreñimiento
- Diarrea
- Pérdida de pelo
- Sequedad de la piel
- Espasmos musculares
- Dolor de las articulaciones y extremidades
- Dolor abdominal
- Anorexia
- Inflamación de tobillos, pies y piernas por acumulación de líquido: edema periférico

Consulte con su médico el tratamiento más adecuado para los efectos adversos que sufra.

Hable con su médico también si experimenta los siguientes síntomas:

- Retención de líquido: aumento rápido de peso e hinchazón.
- Bajo recuento de células sanguíneas: Fiebre, moratones, infecciones.
- Pancreatitis: dolor abdominal muy severo.
- Desorden hepático: color amarillo en piel y ojos.

Otras advertencias/precauciones

Mielosupresión

El tratamiento con Pretanib se ha asociado a disminución de plaquetas (trombocitopenia), glóbulos blancos (neutropenia) y glóbulos rojos (anemia). Se produce con mayor frecuencia en pacientes con LMC Ph+ con resistencia o intolerancia a imatinib y en particular en fase acelerada. En general, la mielosupresión fue reversible y normalmente se controló mediante la interrupción temporal de PRETANIB o con la reducción de la dosis.

Prolongación del QT

Se ha observado in vitro que Pretanib altera la frecuencia cardíaca provocando una arritmia ventricular de forma dependiente de la concentración del fármaco.

Pretanib 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 cardíaca congestiva, angina inestable o bradicardia clínicamente significativa.

Pónganse en contacto inmediatamente con su médico si sufre desmayos, tiene pérdida de consciencia o tiene latidos irregulares.

En la ficha técnica del producto podrá ver una información más completa de los efectos adversos.

INFORMACIÓN DE SEGURIDAD IMPORTANTE

Pretanib en poblaciones especiales

Niños y adolescentes

No se han realizado estudios clínicos con Pretanib en niños y adolescentes.

Mujeres embarazadas

No existen datos adecuados sobre el uso de Pretanib en mujeres embarazadas. Los estudios con animales tratados con Nilotinib no mostraron malformaciones congénitas, si bien se observó toxicidad a nivel embrionario y fetal a dosis que produjeron toxicidad materna.

Pretanib no debería tomarse durante el embarazo a menos que sea necesario, en cuyo caso debe informarse a la paciente sobre los posibles riesgos para el feto

Fertilidad y capacidad reproductiva

En estudios con animales, Nilotinib no mostró ningún efecto sobre el recuento y la movilidad de los espermatozoides.

Los hombres y las mujeres sexualmente activos deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Pretanib.

Lactancia

Los estudios con animales establecen que Nilotinib se excreta en la leche materna, aunque se desconoce si Nilotinib se excreta en la leche materna humana.

Pretanib no debería tomarse durante el embarazo a menos que sea necesario, en cuyo caso debe informarse a la paciente sobre los posibles riesgos para el feto.

En caso de estar en tratamiento con Pretanib, no debe dar de lactar ya que no se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes.

Pretanib no debe utilizarse durante el período de lactancia.

Pacientes con intolerancia a la lactosa

Puesto que las cápsulas contienen lactosa, no se recomienda el uso de Pretanib en pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia grave de lactasa o mala absorción de glucosa-galactosa.

Pacientes con insuficiencia hepática

El metabolismo de Pretanib es principalmente hepático. No se considera necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática, aunque esta población de pacientes debe tratarse con precaución.

INFORMACIÓN DE SEGURIDAD IMPORTANTE

Pretanib en poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

Pretanib no se ha investigado en pacientes con insuficiencia renal. Dado que Pretanib y sus metabolitos no se excretan por vía renal no se prevé una disminución en el aclaramiento corporal total en pacientes con insuficiencia renal tratados con Pretanib.

Pacientes con antecedentes de pancreatitis

Se recomienda precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.