Niltara®
Nilotinib 150 mg | 200 mg

Cápsulas duras | Vía de administración: Oral

Industria Argentina | Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA
Cada cápsula dura contiene:

	Niltara® 150 mg	Niltara® 200 mg
Nilotinib (como clorhidrato monohidrato)	**150 mg**	**200 mg**
Lactosa monohidrato spray dried	115,54 mg	154,05 mg
Crospovidona (tipo A)	11,93 mg	15,91 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,58 mg	2,11 mg
Poloxamero 188	2,40 mg	3,20 mg
Estearato de magnesio	3,10 mg	4,14 mg

Composición de la cápsula: colorante amarillo de quinolina (D&C N° 10) (CI 47005), colorante FD&C amarillo N° 6 (CI 15985), dióxido de titanio y gelatina.

ACCION TERAPÉUTICA
Agentes antineoplásicos, inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL.
Código ATC: L01EA03

INDICACIONES
Niltara® está indicado para el tratamiento de:
• Pacientes adultos y pediátricos con leucemia mieloide crónica (LMC) cromosoma Filadelfia positivo, de reciente diagnóstico, en fase crónica,
• Pacientes adultos con LMC cromosoma Filadelfia positivo en fase crónica y en fase acelerada, con 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.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES
Mecanismo de acción
Nilotinib es un inhibidor potente de la actividad de la tirosina quinasa ABL de la oncoproteína BCR-ABL tanto en las líneas celulares como en las células leucémicas primarias 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.
Farmacocinética
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 $C_{máx}$ y el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) de nilotinib en un 112 % y un 82 %, respectivamente, en comparación a las condiciones de ayuno. La administración de nilotinib 30 minutos o 2 horas después de la comida aumentó la biodisponibilidad de nilotinib en un 29 % o un 15 %, respectivamente.
La absorción de nilotinib (biodisponibilidad relativa) puede reducirse en aproximadamente un 48 % y un 22 % en pacientes con gastrectomía total y gastrectomía parcial, respectivamente.
Distribución
La relación sangre-plasma de nilotinib es 0,71. La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 98 % en base a los experimentos *in vitro*.
Metabolismo
Las principales vías metabólicas identificadas en voluntarios sanos son la oxidación y la hidroxilación. Nilotinib es el principal componente que circula en el plasma. Ninguno de los metabolitos contribuye significativamente a la actividad farmacológica de nilotinib. Nilotinib se metaboliza principalmente por CYP3A4, con una posible contribución menor de CYP2C8.
Eliminación
Tras una dosis única de nilotinib marcado radiactivamente en voluntarios sanos, más del 90 % de la dosis se eliminó dentro de los siguientes 7 días, principalmente por las heces (94 % de la dosis). Nilotinib inalterado supuso el 69 % de la dosis.
La vida media 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.
Población pediátrica
Tras la administración de nilotinib en pacientes pediátricos a 230 mg/m² dos veces al día, redondeada a la dosis de 50 mg más próxima (hasta una dosis única máxima de 400 mg) se han hallado concentraciones en estado estacionario y aclaramientos de nilotinib similares (dos veces) a las de pacientes adultos tratados con 400 mg dos veces al día. La exposición farmacocinética de nilotinib tras una dosis única o múltiple parece ser comparable entre pacientes pediátricos de 2 años a menores de 10 años y de 10 años a menores de 18 años.

POSOLOGÍA Y MODO 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 reciente 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/m²). La dosis recomendada de nilotinib es de 230 mg/m² dos veces al día, redondeada a la dosis de 50 mg más próxima (hasta una dosis única máxima de 400 mg) (ver la siguiente tabla). Para obtener la dosis deseada se pueden hacer diferentes combinaciones de distintas dosis de **Niltara®** cápsulas duras.
No hay experiencia del tratamiento de pacientes pediátricos menores de 2 años. No existen datos de pacientes pediátricos de reciente diagnóstico menores de 10 años y hay pocos datos de pacientes pediátricos menores de 6 años resistentes o intolerantes a imatinib.

ESQUEMA DE DOSIFICACIÓN PEDIÁTRICO DE NILOTINIB 230 MG/M² DOS VECES AL DÍA

Superficie corporal	Dosis en mg (dos veces al día)
Hasta 0,32 m²	50
0,33 – 0,54 m²	100
0,55 – 0,76 m²	150
0,77 – 0,97 m²	200
0,98 – 1,19 m²	250
1,20 – 1,41 m²	300
1,42 – 1,63 m²	350
≥1,64 m²	400

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 que hayan estado en tratamiento con nilotinib 300 mg dos veces al día durante un mínimo de 3 años y con respuesta molecular profunda mantenida durante un mínimo de un año antes de la suspensión del tratamiento. La suspensión de nilotinib debe iniciarla un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con LMC.
En los pacientes elegidos que suspendan el tratamiento con nilotinib se deben 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.
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 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.
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.
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.

AJUSTE DE DOSIS POR NEUTROPENIA Y TROMBOCITOPENIA

Pacientes adultos con LMC de reciente diagnostico 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 10⁹/l y/o recuento de plaquetas < 50 x 10⁹/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 el RAN >1,0 x 10⁹/l y/o el recuento de plaquetas >50 x 10⁹/l. 3. si el hemograma se mantiene bajo, puede necesitarse una disminución de la dosis a 400 mg una vez al día.
Pacientes adultos con LMC en fase acelerada resistente o intolerante a 400 mg imatinib dos veces al día	RAN* < 0,5 x 10⁹/l y/o recuento de plaquetas < 10 x 10⁹/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 el RAN > 1,0 x 10⁹/l y/o el recuento de plaquetas > 20 x 10⁹/l. 3. si el hemograma se mantiene bajo, puede necesitarse una disminución de la dosis a 400 mg una vez al día.
Pacientes pediátricos con LMC de reciente diagnóstico en fase crónica a 230 mg/m² dos veces al día y con LMC en fase crónica resistente o intolerante a imatinib a 230 mg/m² dos veces al día	RAN* < 1,0 x 10⁹/l y/o recuento de plaquetas < 50 x 10⁹/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 el RAN > 1,5 x 10⁹/l y/o el recuento de plaquetas > 75 x 10⁹/l. 3. si el hemograma se mantiene bajo, puede necesitarse una disminución de la dosis a 230 mg/m² una vez al día. 4. si a pesar de la disminución 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/m² una vez al día en pacientes pediátricos, si la dosis anterior era 300 mg dos veces al día en pacientes con LMC de reciente 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/m² dos veces al día en pacientes pediátricos. Si la dosis anterior era 400 mg una vez al día en adultos o de 230 mg/m² 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 reciente 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/m² 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/m² dos veces al día, puede reanudarse a 230 mg/m² una vez al día. Si la dosis anterior fuera de 230 mg/m² una vez al día, el tratamiento debe suspenderse. El nivel de lipasa sérica deberá controlarse mensualmente o según esté indicado clínicamente.
Aumento de la bilirrubina y las transaminasas hepáticas
Para elevaciones de bilirrubina y transaminasas hepáticas de grado 3-4 en pacientes adultos, deberá reducirse la dosis a 400 mg una vez al día o bien interrumpir el tratamiento. 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/m² dos veces al día, puede reanudarse a 230 mg/m² una vez al día. Si la dosis anterior fuera de 230 mg/m² 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 reciente 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 o 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.
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 total con el tratamiento con nilotinib. 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. 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. 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 reciente 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
Niltara® debe tomarse dos veces al día con aproximadamente 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 o 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.

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
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.
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 un ensayo de Fase III en pacientes con LMC en fase crónica de reciente 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 un 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. 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.

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 **Niltara®** 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 co-morbilidades 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 reciente 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 reciente diagnóstico. Se observaron acontecimientos similares en informes pos-comercialización. 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.

Acontecimientos cardiovasculares

Se notificaron acontecimientos cardiovasculares en un ensayo de Fase III aleatorizado en pacientes con LMC de reciente diagnóstico y se observaron en informes pos-comercialización. 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, monitorizar y controlar activamente los factores de riesgo cardiovasculares durante el tratamiento con nilotinib de acuerdo con las guías generales. Se debe prescribir el tratamiento apropiado para controlar los factores de riesgo cardiovasculares.

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.

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. 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. 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 reciente 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. 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. Si se necesita un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (agente hipolipemiante), ver la sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción" 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 reciente 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 **Niltara®** y controlarlos durante el tratamiento, según esté clínicamente indicado. Si los resultados de las pruebas justifican el tratamiento, los médicos deben seguir sus estándares de práctica locales y las guías de tratamiento.

Interacciones con otros medicamentos

Debe evitarse la administración de **Niltara®** 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. Si no es posible la interrupción temporal del tratamiento, deberá realizarse un control estricto del paciente para la prolongación del intervalo QT.

El uso concomitante de nilotinib con medicamentos que son inductores potentes del CYP3A4 (p.ej. fenitoína, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital y 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.

Efecto de los alimentos

La biodisponibilidad de nilotinib aumenta con los alimentos. **Niltara®** no se debe tomar junto con la comida, 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 jugo de pomelo y otros alimentos que se sabe que son inhibidores de CYP3A4. Para pacientes que no puedan tragar las cápsulas duras, el contenido de cada cápsula dura puede dispersarse en una cucharadita de compota de manzana y debe tomarse inmediatamente. No debe utilizarse más de una cucharadita de compota de manzana ni otro alimento aparte de la compota de manzana.

Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática tiene un efecto moderado sobre la farmacocinética de nilotinib. La administración de una dosis única de 200 mg de nilotinib provocó aumentos del AUC de 35 %, 35 % y 19 % en individuos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación a un grupo control de individuos con función hepática normal. La $C_{máx}$ prevista del estado estacionario de nilotinib mostró un aumento de 29 %, 18 % y 22 %, respectivamente. Los ensayos clínicos han excluido pacientes con alanina transaminasa (ALT) y/o aspartato transaminasa (AST) > 2,5 veces (o > 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.

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. 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).

Lactosa

Las cápsulas duras de **Niltara®** contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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 toxicidad hepática en la población pediátrica. 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 interrumpiendo temporalmente nilotinib, reduciendo la dosis o bien, suspendiendo el tratamiento con nilotinib.

En un estudio de LMC en población pediátrica, se ha notificado retraso en el crecimiento en los pacientes en tratamiento con nilotinib. Se recomienda hacer un seguimiento estrecho del crecimiento de los pacientes pediátricos en tratamiento con nilotinib.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Niltara® 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 concomitantemente 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. 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 disminuir las concentraciones plasmáticas de nilotinib

La rifampicina, un inductor potente del CYP3A4 disminuye la $C_{máx}$ de nilotinib un 64 % y reduce el AUC de nilotinib un 80 %. No deben administrarse conjuntamente rifampicina y nilotinib.

La administración concomitante de otros medicamentos que inducen CYP3A4 (p.ej. fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y hierba de San Juan) es asimismo probable que reduzca la exposición a nilotinib a un grado clínicamente relevante. En pacientes para los cuales están indicados los inductores de CYP3A4, deberán utilizarse agentes alternativos con menor potencial de inducción enzimática.

Nilotinib tiene una solubilidad dependiente del pH, con una menor solubilidad a un pH más alto. En individuos sanos que tomaron 40 mg de esomeprazol una vez al día durante 5 días, el pH gástrico aumentó significativamente, pero la absorción de nilotinib sólo disminuyó de forma discreta (disminución de un 27 % de la $C_{máx}$ y disminución de un 34 % del $AUC_{0-\infty}$). Nilotinib puede utilizarse de forma concomitante con esomeprazol y otros inhibidores de la bomba de protones, en caso necesario.

En un estudio con 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 o RIN). No existen datos en estado estacionario. Este estudio sugiere que una interacción fármaco-fármaco clínicamente significativa entre nilotinib y warfarina es menos probable hasta una dosis de 25 mg de warfarina. Debido a la falta de datos en estado estacionario, se recomienda el control de los marcadores farmacodinámicos de la warfarina (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 $C_{máx}$) de midazolam oral (un sustrato del CYP3A4) 2,6 y 2,0 veces, respectivamente. Nilotinib es un inhibidor moderado del CYP3A4. Como resultado, la exposición sistémica de otros medicamentos metabolizados principalmente por el CYP3A4 (p.ej. algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa) puede verse aumentada cuando se administren en forma concurrente 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 concomitantemente 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 rabdomiólisis.

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.

Interacciones con alimentos

La absorción y biodisponibilidad de nilotinib aumentan cuando se toma con alimentos, provocando una concentración plasmática más elevada. Debe evitarse tomar jugo de pomelo y otros alimentos que se sabe que son inhibidores de CYP3A4.

Población pediátrica

Solo se han realizado estudios de interacción en adultos.

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. **Niltara®** 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. 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.

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. Debido a que no se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes, durante el tratamiento con **Niltara®** y hasta las 2 semanas siguientes a la última dosis, las mujeres no deben amamantar.

Fertilidad

Los estudios en animales no mostraron un efecto sobre la fertilidad en ratas macho y hembra.

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.

Datos preclínicos de 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 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.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad se basa en datos agrupados de 3.422 pacientes tratados con nilotinib, con diagnóstico de LMC (población pediátrica y adulta), cromosoma Filadelfia positivo, de reciente diagnóstico en fase crónica, pacientes adultos con LMC en fase crónica y fase acelerada con cromosoma Filadelfia positivo con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido imatinib y pacientes pediátricos con LMC en fase crónica con cromosoma Filadelfia positivo, con resistencia o intolerancia a una terapia previa incluido imatinib. 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 pos-autorización se enumeran en la siguiente tabla de acuerdo con 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).

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, pie de atleta
	Raras	Reactivación del virus de la hepatitis B
Neoplasias beningnas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	Poco frecuentes	Papiloma de 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, pancitopenia, linfopenia, pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad
Trastornos endocrinos	Muy frecuentes	Retraso del 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 sangre)
	Poco frecuentes	Deshidratación, aumento del apetito, dislipidemia, hipoglucemia
	Raras	Alteraciones del apetito, síndrome de lisis tumoral
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Depresión, insomnio, ansiedad
	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, perdida de conciencia (incluyendo sincope), temblor, trastornos de 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, disminución de la agudeza visual, edema palpebral, blefaritis, fotopsia, conjuntivitis alérgica, diplopía, hemorragia ocular, dolor ocular, prurito ocular, hinchazón de los ojos, enfermedad de la superficie ocular, edema peri orbitario, fotofobia
	Raras	Corioretinopatía, papiloedema
Trastornos del laberinto y del oído	Frecuentes	Vértigo, dolor de oído, tinnitus
	Poco frecuentes	Trastornos de la audición (hipoacusia)
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Angina de pecho, arritmia (incluyendo bloqueo auriculoventricular, aleteo auricular, extrasístoles ventriculares, taquicardia, fibrilación auricular, bradicardia), palpitaciones QT prolongado en el ECG, enfermedad de la arteria 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 periférica oclusiva
	Poco frecuentes	Crisis hipertensiva, claudicación intermitente, estenosis arterial periférica, hematoma, arteriosclerosis, hipotensión, trombosis
	Raras	Shock hemorrágico
Trastornos respiratorias, 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 la garganta, disfonía, hipertensión pulmonar, sibilancia
	Raras	Dolor faríngolaríngeo
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas, 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, ulceras en la boca, dolor esofágico, boca seca, sensibilidad en los dientes (dientes con hiperestesia), disgeusia, enterocolitis, ulcera gástrica, gingivitis, hernia de hiato, hemorragia rectal.
	Raras	Perforación de ulcera gastrointestinal, hematemesis, ulcera esofágica, esofagitis ulcerosa, hemorragia retroperitoneal, subileo
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	Hiperbilirrubinemia (incluyendo aumento de la bilirrubina en la sangre)
	Frecuentes	Función hepática anormal
	Poco frecuentes	Toxicidad hepática, hepatitis tóxica, ictericia, colestasis, hepatomegalia
Trastornos de la piel y 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, ulcera de la piel
	Raras	Eritema multiforme, síndrome de eritrodisestesia palmo plantar, hiperplasia, sebácea, atrofia de la piel
Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor en las extremidades
	Frecuentes	Dolor torácico musculo esquelético, dolor musculoesquelético, dolor en el cuello, debilidad muscular, espasmos musculares, dolor óseo
	Poco frecuentes	Rigidez musculo esquelética, 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 del 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 frio), edema localizado
	Raras	Muerte súbita
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la lipasa
	Frecuentes	Disminución de la hemoglobina, aumento de la amilasa sanguínea, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la gamma glutamiltransferasa, aumento de la creatinina fosfoquinasa en sangre, disminución de peso, aumento de peso, aumento de la creatinina, aumento del colesterol total
	Poco frecuentes	Aumento de la LDH en sangre, aumento de la urea en sangre, 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 del colesterol (incluidas las de baja y alta densidad), aumento de la troponina
	Raras	Disminución de la gucemia, disminución de la insulina en sangre, aumento de la insulina en sangre, disminución del péptido C de la insulina.

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

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Muerte súbita

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

Reactivación de la hepatitis B

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

Población pediátrica

Se ha estudiado la seguridad de nilotinib en pacientes pediátricos (de 2 a < 18 años) con LMC cromosoma Filadelfia positivo, de reciente diagnóstico, en fase crónica (n = 58) en un estudio principal de más de 60 meses. 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 hiperbilirrubinemia/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.

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.

SOBREDOSIFICACIÓN

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.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: 0800-444-8694 | (011) 4962-6666 / 2247
Centro Nacional de Intoxicaciones Hospital A. Posadas: 0800-333-0160 | (011) 4654-6648 / 4658-7777
Hospital Fernández: (011) 4801-7767 / 4808-2655.

PRESENTACIONES

Niltara® 150 mg: envase conteniendo 120 cápsulas duras.
Niltara® 200 mg: envase conteniendo 120 cápsulas duras.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15 °C y 30 °C.

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Si considera que alguno de los efectos adversos es grave o no está mencionado en este prospecto, informe a: **Bioprofarma Bagó S.A.**: (011) 4016-6200 | farmacovigilancia@bioprofarma.com
Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede completar la ficha que está en la página web de la **ANMAT**: *http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp* o llamar a **ANMAT responde**: 0800-333-1234.

Este medicamento debe usarse únicamente hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico.

Elaborado en: Nazarre 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº: 60050.

Prospecto autorizado por ANMAT Disposición Nº: 481/2024.

Código: 830PR
Fecha de última revisión: Febrero 2024

Bioprofarma Bagó S.A.
Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina
Tel.: (54 11) 4016-6200

www.bioprofarma-bago.com.ar
farmacovigilancia@bioprofarma.com