100% Negro

538 mm

220mm

PROSPECTO
HENILOT®
NILOTINIB 150 y 200 mg
CÁPSULAS DURAS
VÍA ORAL

Industria Argentina
Venta Bajo Receta Archivada

RIESGO DE REACTIVACIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B EN PACIENTES TRATADOS CON NILOTINIB

Cada cápsula dura de 150 mg contiene:
Nilotinib (como clorhidrato monohidrato).
Excipientes:
Lactosa Monohidrato, Crospovidona, Poloxámero 188, Dióxido de silicio, Estearato de Magnesio.
Composición de las cápsulas: Colorante amarillo de quinolina (DYC N°10) (CI 47005), Azorrubina (CI 14720), Colorante rojo allura FD&C N° 40 (CI 16035), Colorante dióxido de titanio (CI 77891), Gelatina c.s.
Cada cápsula dura de 200 mg contiene:
Nilotinib (como clorhidrato monohidrato).
Excipientes:
Lactosa Monohidrato, Crospovidona, Poloxámero 188, Dióxido de silicio, Estearato de Magnesio.
Composición de las cápsulas: Colorante dióxido de titanio (CI 77891), Gelatina c.s.

Acción terapéutica
Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína quinasa.
Código ATC: L01XE08.

Indicaciones terapéuticas

- Pacientes adultos y pediátricos con Leucemia Mieloide Crónica (LMC) cromosoma Filadelfia positivo, de nuevo diagnóstico, en fase crónica.
- Pacientes pediátricos con LMC cromosoma Filadelfia positivo, en fase crónica, con resistencia o intolerancia a un tratamiento previo, incluido imatinib.
- 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.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción
Se alcanzaron concentraciones pico de Nilotinib 3 horas después de la administración oral. La absorción de Nilotinib después de la administración oral fue de aproximadamente el 30%. No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta de Nilotinib. Comparado con una solución oral (pH de 1,2 a 1,3), la biodisponibilidad relativa de Nilotinib cápsulas es aproximadamente del 50%. En voluntarios sanos, cuando Nilotinib se administró junto con la comida aumentaron la $C_{máx.}$ 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.

Biotransformación
Las principales vías metabólicas identificadas en voluntarios sanos son la oxidación y la hidroxilación. Nilotinib es el principal componente que circula en el plasma. Ninguno de los metabolitos contribuye significativamente a la actividad farmacológica de Nilotinib. Nilotinib se metaboliza principalmente por CYP3A4, con una posible contribución menor de CYP2C8.

Eliminación
Tras una dosis única de Nilotinib marcado radiactivamente en voluntarios sanos, más del 90% de la dosis se eliminó dentro de los siguientes 7 días, principalmente por las heces (94% de la dosis). Nilotinib inalterado supuso el 69% de la dosis.
La semivida de eliminación aparente estimada a partir de la farmacocinética a dosis múltiples con dosis diarias fue de aproximadamente 17 horas. La variabilidad interpaciente en la farmacocinética de Nilotinib fue de moderada a alta.

Linealidad/No linealidad
La exposición a Nilotinib en el estado estacionario fue dependiente de la dosis, con aumentos menores a los aumentos proporcionales a la dosis en la exposición sistémica a dosis superiores a 400 mg administradas como única dosis diaria. La exposición sistémica diaria a Nilotinib con dosis de 400 mg dos veces al día en el estado estacionario fue un 35% superior que con una dosis de 800 mg una vez al día. La exposición sistémica (AUC de Nilotinib en el estado estacionario a un nivel de dosis de 400 mg dos veces al día fue aproximadamente un 13,4% superior a la de la dosis de 300 mg dos veces al día. La media de concentraciones de Nilotinib valle y pico durante 12 meses fueron aproximadamente 15,7% y 14,8% superiores tras la administración de 400 mg dos veces al día comparado con 300 mg dos veces al día. No se observó un aumento relevante en la exposición a Nilotinib cuando se aumentó la dosis diaria de 400 mg dos veces al día a 600 mg dos veces al día.

Las condiciones en el estado estacionario se alcanzaron en el día 8. Se observó un aumento en la exposición plasmática a Nilotinib entre la primera dosis y el estado estacionario de 2 veces para la dosis diaria y de 3,8 veces para la dosis dos veces al día.

Estudios de biodisponibilidad/bioequivalencia:
La administración de una dosis única de 400 mg de Nilotinib, utilizando 2 cápsulas duras de 200 mg en los que el contenido de cada cápsula dura se dispersó en una cucharadita de compota de manzana, mostró que era bioequivalente con una administración única de 2 cápsulas duras intactas de 200 mg.

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 máxima de 400 mg) se han hallado concentraciones en estado estacionario y clearance de Nilotinib similares (dos veces) a la de los pacientes adultos tratados con 400 mg dos veces al día. La exposición farmacocinética de Nilotinib tras una dosis única o múltiple parece ser comparable entre pacientes pediátricos de 2 años a <10 años y de ≥10 años a <18 años.

Datos preclínicos sobre seguridad

Se han realizado estudios con Nilotinib para evaluar la farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, toxicidad reproductiva, fototoxicidad y carcinogenicidad (ratas y ratones).

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

Estudios de toxicidad a dosis repetidas:
Estudios de toxicidad a dosis repetidas en perros de hasta 4 semanas de duración y en monos cynomolgus de hasta 9 meses de duración mostraron que el órgano diana de toxicidad causada por Nilotinib era el hígado. Las alteraciones incluyeron un aumento de la actividad alanina aminotransferasa y fosfatasa alcalina y hallazgos histopatológicos (principalmente hiperplasia/hipertrofia de la célula sinusoidal o célula Kupffer, hiperplasia del conducto biliar y fibrosis periportal). En general los cambios en la química clínica fueron completamente reversibles después de un periodo de recuperación de cuatro semanas y las alteraciones histológicas mostraron una reversibilidad parcial. Las exposiciones a los niveles de dosis más bajos a las que se observaron efectos sobre el hígado fueron menores que la exposición en humanos a una dosis de 800 mg/día. En ratones o ratas tratadas durante un máximo de 26 semanas sólo se observaron alteraciones hepáticas menores. En ratas, perros y monos se observó un aumento del nivel de colesterol, mayoritariamente reversible.

Estudios de genotoxicidad:
Los estudios de genotoxicidad en sistemas bacterianos in vitro y en sistemas de mamíferos in vitro e in vivo con y sin activación metabólica no revelaron ninguna evidencia de potencial mutagénico para Nilotinib.

Estudios de carcinogenicidad:
En el estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas, el órgano diana más importante para lesiones no neoplásicas fue el útero (dilatación, ectasia vascular, hiperplasia celular endotelial, inflamación y/o hiperplasia epitelial). No se encontró evidencia de carcinogenicidad tras la administración de Nilotinib a 5, 15 y 40 mg/kg/día. La exposición (en términos de AUC) a la dosis más alta representó aproximadamente de 2 a 3 veces la exposición diaria humana a Nilotinib en el estado estacionario (en base a la AUC) a la dosis de 800 mg/día.
En el estudio Tg.rasH2 de 26 semanas sobre carcinogenicidad en ratones, en los que se administró 30, 100 y 300 mg/kg/día de Nilotinib, se detectaron papilomas cutáneos/carcinomas a 300 mg/kg, lo que representa aproximadamente de 30 a 40 veces (en términos de AUC) la dosis máxima aprobada en humanos de 800 mg/día (administrada como 400 mg dos veces al día). El Nivel de Efecto No Observado para las lesiones neoplásicas de piel fue de 100 mg/kg/día, lo que representa aproximadamente de 10 a 20 veces la 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.

Posología y administración

El tratamiento debe iniciarlo un médico con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de pacientes con LMC.
Si el paciente olvida tomar una dosis, no deberá tomar una dosis adicional, sino esperar a la siguiente dosis, según la pauta establecida. Henilot® está disponible en dos concentraciones (150 y 200 mg). El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con Leucemia Mieloide Crónica.Henilot® debe tomarse 2 veces por día, con 12 hs entre las dos administraciones y no debe tomarse junto con la comida. Las cápsulas deben tragarse enteras, con poca agua y no deben masticarse.No se deben ingerir alimentos durante las dos horas previas a la administración de la dosis, ni durante, al menos, una hora después. Si estuviera indicado clínicamente, Henilot® se puede administrar en asociación con factores de crecimiento hematopoyéticos, como la eritropoyetina o factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), y también con hidroxiurea o anagrelide. En pacientes incapaces de ingerir cápsulas, puede dispersarse el contenido de c/u de ellas en una cucharadita de té de compota de manzana y tomarse de inmediato.
No debe ingerirse ningún otro alimento que no sea compota de manzana, ni más de una cucharadita de té de compota de manzana. Se recomienda monitorear sistemáticamente la respuesta al tratamiento con Henilot® en los pacientes con LMC Ph+ y cuando se modifique la terapia a fin de identificar las respuestas subóptimas, la pérdida de la respuesta a la terapia, la falta de cumplimiento del tratamiento por parte del paciente, así como posibles interacciones farmacológicas. El adecuado tratamiento de la LMC dependerá de los resultados de este monitoreo.

Posología para pacientes adultos con LMC cromosoma Filadelfia positivo
La dosis recomendada es 300 mg dos veces al día, se encuentran disponibles cápsulas duras de 150 mg. Para la dosis de 400 mg una vez al día (ver ajustes de dosis a continuación) se encuentran disponibles cápsulas duras de 200 mg.

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 es 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 Tabla).
Para obtener la dosis deseada se pueden hacer diferentes combinaciones de distintas dosis de Henilot®, cápsulas duras. No hay experiencia en el tratamiento de pacientes pediátricos menores de 2 años de edad. No existen datos de pacientes pediátricos menores de 6 años de edad resistentes o intolerantes al imatinib.

TABLA: Esquema de dosificación pediátrico de Nilotinib 230 mg/m² dos veces al día

SUPERFICIE CORPORAL	DOSIS, dos veces/día (mg)
hasta 0,32 m²	50
0,33 a 0,54 m²	100
0,55 a 0,76 m²	150
0,77 a 0,97 m²	200
0,98 a 1,19 m²	250
1,20 a 1,41 m²	300
1,42 a 1,63 m²	350
≥ 1,64 m²	400

Posología en los pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica que han sido tratados con Nilotinib en primera línea y han alcanzado una respuesta molecular profunda (RM4.5) mantenida

Puede considerarse la discontinuación de tratamiento en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que hayan recibido Nilotinib 300 mg dos veces al día durante por lo menos 3 años y con una respuesta molecular profunda y sostenida durante un año como mínimo, inmediatamente antes de discontinuar la terapia. La discontinuación de Nilotinib debe ser realizada por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con LMC.
Los pacientes elegidos para la discontinuación del tratamiento con Nilotinib deben ser monitoreados para los niveles de transcriptos de BCR-ABL y hemograma completo (incluida la fórmula leucocitaria) una vez por mes durante el primer año, cada 6 semanas durante el segundo año y luego cada 12 semanas. Se debe realizar el monitoreo de los niveles de transcriptos de BCR-ABL con un test diagnóstico de tipo cuantitativo, validado para la medición de los niveles de respuesta molecular de acuerdo a la Escala Internacional (IS) con una sensibilidad de al menos RM4.5 (BCR-ABL/ABL ≤0,0032% IS).
Los pacientes que durante la etapa libre de tratamiento pierdan la RM4 (RM4–BCR-ABL/ABL ≤0,01% IS) pero no la RMM (RMM–BCR-ABL/ABL ≤0,1%) se les debe controlar los niveles de transcritos BCR-ABL, cada 2 semanas, hasta que los niveles de BCR-ABL vuelvan al rango entre RM4 y RM5. Los pacientes que mantienen los niveles de BCR-ABL entre RMM y RM4 durante un mínimo de 4 mediciones consecutiva, pueden regresar al programa de control original. Los pacientes que pierdan la RMM deben reiniciar el tratamiento en las 4 semanas posteriores de 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 la dosis antes de suspender el tratamiento, con una dosis reducida de 400 mg una vez al día. Se debe monitorizar los niveles de transcritos BCR-ABL mensualmente a los pacientes que reinician el tratamiento con Nilotinib, hasta que se restablezca la RMM y posteriormente cada 12 semanas.

Ajustes o modificaciones de la dosis
Puede ser necesario suspender transitoriamente la administración o reducir la dosis de Nilotinib en caso de toxicidad hematológica (neutropenia, trombocitopenia) sin relación con la enfermedad de base (ver Tabla).
Si se desarrolla toxicidad no hematológica clínicamente significativa, moderada o grave, el tratamiento debe suspenderse, y cuando la toxicidad se haya resuelto puede reanudarse el tratamiento con dosis de 400 mg una vez al día. Si se considera clínicamente adecuado, deberá considerarse el escalado de la dosis a 400 mg dos veces al día. Se recomienda realizar un ECG antes de iniciar el tratamiento con Nilotinib y repetirlo al cabo de 7 días, según proceda clínicamente. Es necesario corregir la hipopotasemia y la hipomagnesemia antes de administrar Nilotinib, también vigilar periódicamente las concentraciones sanguíneas de potasio y magnesio durante el tratamiento, especialmente en los pacientes propensos a dichas anomalías electrolíticas.
Incrementos en los niveles totales de colesterol sérico han sido reportados con el tratamiento con Nilotinib. Los perfiles lipídicos deben ser determinados antes de iniciar la terapia con Nilotinib, evaluados al mes 3 y 6 después de iniciar la terapia y por lo menos anualmente durante la terapia crónica. Incrementos en los niveles de glucosa sanguínea han sido reportados durante el tratamiento con Nilotinib. Los niveles de glucosa deben ser evaluados antes de iniciar el tratamiento con Nilotinib y monitorearlos durante el tratamiento. Debido a la posible ocurrencia de síndrome de lisis tumoral (SLT) se recomienda la corrección de la deshidratación clínicamente significativa y el tratamiento de los niveles altos de ácido úrico antes de iniciar la terapia con Nilotinib.

Ajustes de dosis por neutropenia y trombocitopenia

Pacientes adultos con LMC de nuevo diagnóstico en fase crónica a 300 mg dos veces al día y con LMC en fase crónica resistente o intolerante a imatinib a 400 mg 2 veces al día	RAN* < 1,0 x 10^9/L y/o recuento de plaquetas < 50 x 10^9/L	1. Se deberá interrumpir el tratamiento con Nilotinib y controlar los hemogramas. 2. Se deberá reanudar el tratamiento a las 2 semanas si la dosis previa cuando RAN > 1,0 x 10^9/L y/o el recuento de plaquetas > 50 x 10^9/L. 3. Si el hemograma se mantiene bajo, puede necesitarse una reducción de la dosis a 400 mg una vez al día.
Pacientes adultos con LMC en fase acelerada resistente o intolerante a imatinib, a 400 mg dos veces al día	RAN* < 1,0 x 10^9/L y/o recuento de plaquetas < 10 x 10^9/L	1. Se deberá interrumpir el tratamiento con Nilotinib y controlar los hemogramas. 2. Se deberá reanudar el tratamiento a las 2 semanas si la dosis previa cuando RAN > 1,0 x 10^9/L y/o el recuento de plaquetas > 20 x 10^9/L. 3. Si el hemograma se mantiene bajo, puede necesitarse una reducción de la dosis a 400 mg una vez al día.
Pacientes pediátricos con LMC de nuevo diagnóstico en fase crónica a 230 mg/m² dos veces al día y con LMC en fase crónica resistente o intolerante a imatinib a 230 mg/m² 2 veces al día	RAN* < 1,0 x 10^9/L y/o recuento de plaquetas < 50 x 10^9/L	1. Se deberá interrumpir el tratamiento con Nilotinib y controlar los hemogramas. 2. Se deberá reanudar el tratamiento a las 2 semanas si la dosis previa cuando RAN > 1,5 x 10^9/L y/o el recuento de plaquetas > 75 x 10^9/L. 3. Si el hemograma se mantiene bajo, puede necesitarse una reducción de la dosis a 230 mg/m² una vez al día. 4. Si a pesar de la reducción de la dosis se mantiene el problema interrumpir el tratamiento con Nilotinib.

*RAN = Recuento Absoluto de Neutrófilos.

Si se desarrolla toxicidad no hematológica clínicamente significativa, moderada o grave, el tratamiento debe suspenderse, y cuando la toxicidad se haya resuelto puede reanudarse el tratamiento con dosis de 400 mg una vez al día. Si se considera clínicamente adecuado, deberá considerarse el escalado de la dosis a 400 mg dos veces al día.
Si la dosis anterior era 300 mg dos veces al día en pacientes adultos con LMC de nuevo diagnóstico en fase crónica o de 400 mg dos veces al día en pacientes con LMC en fase crónica y fase acelerada resistente o intolerante a imatinib o 230 mg/m² dos veces al día en pacientes pediátricos, el tratamiento debe suspenderse. Si se considera clínicamente adecuado, deberá considerarse el escalado de la dosis a la dosis inicial de 300 mg dos veces al día en pacientes adultos con LMC de nuevo diagnóstico en fase crónica a 400 mg dos veces al día, en pacientes adultos con LMC en fase crónica y fase acelerada resistente o intolerante 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 a 400 mg una vez al día o bien interrumpir el tratamiento. En pacientes pediátricos debe interrumpir el tratamiento hasta que el evento sea de Grado ≤ 1. Por lo tanto, si la dosis anterior era 230 mg/m² dos veces al día, puede reanudarse con 230 mg/m² una vez al día. El nivel de lipasa sérica deberá controlarse mensualmente o según esté indicado clínicamente.
Aumento de la bilirrubina y las transaminasas hepáticas: en adultos para elevaciones de bilirrubina y transaminasas hepáticas de Grado 3-4, 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 deberá interrumpir el tratamiento hasta que el evento sea de Grado ≤ 1. Por lo tanto, si la dosis anterior era 230 mg/m² dos veces al día, puede reanudarse a 230 mg/m² una vez al día. Si la dosis anterior era 230 mg/m² dos veces 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. Si el paciente olvida tomar una dosis, no deberá tomar una dosis adicional, sino esperar a la siguiente dosis, según la pauta establecida.

Niños y adolescentes:
Nilotinib se utiliza para tratar niños y adolescentes con Leucemia Mieloide Crónica (LMC) cromosoma Filadelfia positivo (LMC Ph+), en fase crónica (FC).
No existe experiencia del uso de este medicamento en niños menores de 2 años de edad. No existe experiencia en niños menores de 10 años de edad de nuevo diagnóstico y hay poca experiencia en menores de 6 años de edad de pacientes que no obtenían beneficio con el tratamiento anterior para LMC, incluido imatinib. No se conocen los efectos a largo plazo del tratamiento con Nilotinib en niños durante largos períodos de tiempo. Algunos niños y adolescentes que están en tratamiento con Nilotinib, podrían tener un crecimiento más lento de lo normal. El médico tratante controlará el crecimiento en las visitas periódicas.

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

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 cardíacos:
En los ensayos clínicos, se excluyeron pacientes con enfermedad cardíaca significativa o no controlada (por ej.: infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardiaca congestiva, angina inestable o bradicardia clínicamente significativa). Deberá utilizarse con precaución en pacientes con alteraciones cardíacas relevantes. Se han notificado aumentos en los niveles de colesterol plasmático total en 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.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Mielosupresión
El tratamiento con Nilotinib se ha asociado a trombocitopenia, neutropenia y anemia (Grado 3-4 según el «Common Toxicity Criteria» del National Cancer Institute). Se produce con más frecuencia en pacientes con LMA 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 cardíaca ventricular de forma dependiente de la concentración, medida por el intervalo QT del ECG.
En el ensayo de Fase III en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico que recibieron 300 mg de Nilotinib dos veces al día, el cambio en el tiempo medio del intervalo QTcF respecto al valor basal en el estado estacionario fue de 6 ms. Ningún paciente presentó un QTcF > 480 ms. No se observaron episodios de «Torsade de Pointes».
En 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 cardíaca 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 Nilotinib y deberán controlarse periódicamente durante el tratamiento.

Muerte súbita
Se han notificado casos poco frecuentes (0,1 a 1%) de muertes súbitas en pacientes con LMC en fase crónica o fase acelerada resistentes o intolerantes a imatinib que tienen antecedentes de enfermedad cardíaca o factores de riesgo cardíaco 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 nuevo diagnóstico.

Retención de líquidos y edema
Se observaron con poca frecuencia (0,1 a 1%) formas graves de retención de líquidos tales como derrame pleural, edema pulmonar y derrame pericárdico en un ensayo de Fase III en pacientes con LMC de nuevo diagnóstico, según estudios publicados. Se observaron acontecimientos similares en informes post-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 nuevo diagnóstico y se observaron en informes post-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 o cerebrovasculares, tales como:
- Dolor en el pecho o malestar.
- Entumecimiento o debilidad.
- Problemas al caminar o con el habla, dolor.
- Decoloración o sensación de frío en una extremidad.

Se debe evaluar el estado cardiovascular de los pacientes y monitorizar y controlar activamente los factores de riesgo cardiovasculares durante el tratamiento con Nilotinib de acuerdo a las guías generales. Se debe prescribir el tratamiento apropiado para controlar los factores de riesgo cardiovasculares.

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 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.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Mielosupresión
El tratamiento con Nilotinib se ha asociado a trombocitopenia, neutropenia y anemia (Grado 3-4 según el «Common Toxicity Criteria» del National Cancer Institute). Se produce con más frecuencia en pacientes con LMA 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 cardíaca ventricular de forma dependiente de la concentración, medida por el intervalo QT del ECG.
En el ensayo de Fase III en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico que recibieron 300 mg de Nilotinib dos veces al día, el cambio en el tiempo medio del intervalo QTcF respecto al valor basal en el estado estacionario fue de 6 ms. Ningún paciente presentó un QTcF > 480 ms. No se observaron episodios de «Torsade de Pointes».
En 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 cardíaca 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 Nilotinib y deberán controlarse periódicamente durante el tratamiento.

Muerte súbita
Se han notificado casos poco frecuentes (0,1 a 1%) de muertes súbitas en pacientes con LMC en fase crónica o fase acelerada resistentes o intolerantes a imatinib que tienen antecedentes de enfermedad cardíaca o factores de riesgo cardíaco 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 nuevo diagnóstico.

Retención de líquidos y edema
Se observaron con poca frecuencia (0,1 a 1%) formas graves de retención de líquidos tales como derrame pleural, edema pulmonar y derrame pericárdico en un ensayo de Fase III en pacientes con LMC de nuevo diagnóstico, según estudios publicados. Se observaron acontecimientos similares en informes post-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 nuevo diagnóstico y se observaron en informes post-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

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 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 Nilotin

538 mm

220mm

Lactosa
Las cápsulas de Nilotinib 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.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
Nilotinib se puede administrar en combinación con factores de crecimiento hematopoyético como eritropoyetina o factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF), si está indicado clínicamente. Se puede administrar con hidroxiurea o anagrelida si está clínicamente indicado. Nilotinib se metaboliza principalmente en el hígado y también es un sustrato de la glicoproteína-P (gp-P), una bomba de efujo de múltiples fármacos. Por lo tanto, la absorción y subsiguiente eliminación de Nilotinib absorbido sistémicamente, pueden verse influenciadas por sustancias que afecten a CYP3A4 y/o a gp-P.

Sustancias que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Nilotinib
La administración conjunta de Nilotinib con imatinib (un sustrato e inhibidor de gp-P y de CYP3A4), mostró un ligero efecto inhibidor sobre CYP3A4 y/o gp-P. El AUC de imatinib aumentó entre el 18% y el 39%, y el AUC de Nilotinib aumentó entre el 18% y el 40%. Es poco probable que estos cambios sean clínicamente importantes. La exposición a Nilotinib en sujetos sanos aumentó 3 veces cuando se administró conjuntamente con ketoconazol, un inhibidor potente de CYP3A4. Por lo tanto, deberá evitarse el tratamiento concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4, incluyendo ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, moxifloxacina, 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 reducir las concentraciones plasmáticas de Nilotinib
La rifampicina, un inductor potente del CYP3A4 disminuye la C_{max} de Nilotinib un 64% y reduce el AUC de Nilotinib un 80%. No deben administrarse conjuntamente rifampicina y Nilotinib.
La administración concomitante de otros medicamentos que inducen CYP3A4 (por 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 diminuyó de forma discreta (disminución de un 27% de la C_{max} 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 publicado, 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 Indice Normalizado Internacional (INR). No existen datos en estado estacionario. Este estudio sugiere que una interacción fármaco-fármaco clínicamente significativa entre Nilotinib y warfarina es menos probable hasta una dosis de 25 mg de warfarina. Debido a la falta de datos en estado estacionario, se recomienda el control de los marcadores farmacodinámicos de la warfarina (INR o PT) tras el inicio del tratamiento con Nilotinib (como mínimo durante las 2 primeras semanas).
En pacientes con LMC, la administración de 400 mg de Nilotinib dos veces al día durante 12 días aumentó la exposición sistémica (AUC y C_{max}) de midazolam oral (un sustrato del CYP3A4) 2,6 y 2,0 veces, respectivamente. Nilotinib es un inhibidor moderado del CYP3A4. Como resultado, la exposición sistémica de otros fármacos metabolizados principalmente por el CYP3A4 (por ej.: algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa) puede verse aumentada cuando se administren conjuntamente con Nilotinib. Una monitorización apropiada y un ajuste de dosis pueden ser necesarios para fármacos que son sustratos del CYP3A4 y que tienen un estrecho margen terapéutico (incluyendo, pero no limitado a alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, sirolimus y tacrolimus) cuando se administran conjuntamente con Nilotinib.

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
Sólo se han realizado estudios de interacción en adultos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil
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. Nilotinib no debería utilizarse durante el embarazo excepto si la situación clínica de la mujer requiere tratamiento con Nilotinib. Si se utiliza durante el embarazo, la paciente debe estar informada del posible riesgo sobre el feto. Si una mujer en tratamiento con Nilotinib está considerando quedar embarazada, se puede evaluar la suspensión del tratamiento. Hay datos limitados de embarazos en pacientes mientras se intenta la Remisión Libre de Tratamiento (RTL), Si se planea el embarazo durante la fase RTL, se ha de informar a la paciente 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 Nilotinib y hasta las 2 semanas siguientes a la última dosis, las pacientes en tratamiento no deben amamantar.

Fertilidad
Los estudios en animales no mostraron un efecto sobre la fertilidad en ratas machos y hembras.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Nilotinib no influye 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.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a Nilotinib de 279 pacientes de un ensayo de Fase III aleatorizado en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica de nuevo diagnóstico tratados con 300 mg de Nilotinib dos veces al día.
La duración media de la exposición fue de 60,5 meses (intervalo 0,1-70,8 meses).
Las reacciones adversas no hematológicas más frecuentes (≥ 10%) fueron erupción, prurito, cefalea, náuseas, fatiga, alopecia, mialgia y dolor abdominal superior. La mayoría de estas reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada. Se observaron de forma menos frecuente (< 10% y ≥ 5%) estreñimiento, sequedad de la piel, astenia, espasmos musculares, diarrea, artralgia, dolor abdominal, vómitos y edema periférico, fueron de una intensidad de leve a moderada, manejables y generalmente no requirieron una reducción de la dosis.
La toxicidad hematológica derivada del tratamiento incluyó mielosupresión: trombocitopenia (18%), neutropenia (15%) y anemia (8%).
Las reacciones adversas bioquímicas incluyeron aumento de la alanina aminotransferasa (24%), hiperbilirrubinemia (16%), aumento del aspartato aminotransferasa (12%), aumento de la lipasa (11%), aumento de la bilirrubina sanguínea (10%), hiperglucemia (4%), hipercolesterolemia (3%) e hipertriglicerídemia (< 1%). Se observó derrame pleural y pericárdico, independientemente de la causalidad, en un 2% y en < 1% de pacientes, respectivamente, en tratamiento con Nilotinib 300 mg dos veces al día. Se notificó hemorragia gastrointestinal, independientemente de la causalidad, en un 3% de estos pacientes. El cambio en el tiempo medio del intervalo QTcF respecto al valor basal en el estado estacionario fue de 6 ms.
Ningún paciente presentó un QTcF absoluto > 500 ms mientras recibieron medicación en el estudio. En < 1% de los pacientes se observó un aumento de QTcF respecto al valor basal que superó los 60 ms, mientras recibieron medicación en el estudio. No se observaron casos de muerte súbita ni episodios de «Torsades de Pointes» (transitorios o sostenidos). No se observó una disminución del valor medio de la Fracción de Eyección Ventricular respecto al valor basal (FEVI) en ningún momento durante el tratamiento. Ningún paciente presentó un valor de FEVI <45% durante el tratamiento ni una reducción absoluta del valor de FEVI de más de 15%.
Se notificaron acontecimientos cardiovasculares en un ensayo de Fase III aleatorizado en pacientes con LMC de nuevo diagnóstico y se observaron en informes post-comercialización en un 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 observó una interrupción del tratamiento debida a reacciones adversas en un 10% de los pacientes.

Reacciones adversas notificadas de forma más frecuente en los ensayos clínicos con Nilotinib

En la Tabla se muestran las reacciones adversas no hematológicas (excepto los valores de laboratorio anormales) que se notificaron en al menos el 5% de los pacientes tratados con 300 mg de Nilotinib dos veces al día en el ensayo de Fase III aleatorizado. Estas se ordenan por frecuencias, apareciendo primero las más frecuentes, utilizando una precisión decimal para porcentajes y la siguiente convención:
Muy frecuentes (≥ 1/10)
Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)
Poco frecuentes (≥ 1/1000 a < 1/100)
Raras (≥ 1/10000 a < 1/1000)
Muy raras (< 1/100000)
Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.
Reacciones adversas no hematológicas (≥ 5% de todos los pacientes)*

Clasificación del sistema de órganos	Frecuencia	Reacción adversa	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea	16	2
	Frecuentes	Accidentes cerebrovasculares isquémicos	16	2
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náusea	14	< 1
	Muy frecuentes	Dolor abdominal superior	10	1
	Frecuentes	Estreñimiento	10	0
	Frecuentes	Diarrea	9	< 1
	Frecuentes	Dolor abdominal	6	0
	Frecuentes	Vómitos	6	0
	Frecuentes	Dispepsia	5	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Erupción	33	< 1
	Muy frecuentes	Prurito	18	< 1
	Muy frecuentes	Alopecia	10	0
	Frecuentes	Sequedad de la piel	10	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Mialgia	10	< 1
	Frecuentes	Espasmos musculares	9	0
	Frecuentes	Artralgia	8	< 1
	Frecuentes	Dolor en las extremidades	5	< 1
Trastornos cardiovasculares	Frecuentes	Enfermedad arterial oclusiva periférica	2	2
	Frecuentes	Cardiopatía isquémica	8	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga	12	0
	Frecuentes	Astenia	9	< 1
	Frecuentes	Edema periférico	5	< 1

*Los porcentajes están redondeados a números enteros para la presentación en esta tabla. Sin embargo, los porcentajes con precisión de un decimal se utilizan para identificar términos con una frecuencia de como mínimo 5% y para clasificar los términos de acuerdo a las categorías de frecuencia.
Las siguientes reacciones adversas se notificaron en el ensayo de Fase III con Nilotinib con una frecuencia menor del 5%. También se notifican los valores anormales de laboratorio muy frecuentes (≥ 1/10), no incluidos en la Tabla. Estas reacciones adversas se incluyen basadas en la relevancia clínica y se ordenan en orden decreciente de gravedad dentro de cada categoría, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥ 1/1,000 a <1/100), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Infecciones e infestaciones:
Frecuentes: folliculitis, infección del tracto respiratorio superior (incluyendo faringitis, nasofaringitis, rinitis).
Frecuencia no conocida: infección por el virus del herpes, candidiasis oral, absceso subcutáneo, absceso anal, tinea pedis, reactivación del virus de la hepatitis B.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos):
Frecuentes: papiloma en la piel.
Frecuencia no conocida: papiloma oral, paraproteinemia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:
Frecuentes: leucopenia, eosinofilia, linfopenia.
Poco frecuentes: pancitopenia.
Frecuencia no conocida: neutropenia febril.

Trastornos del sistema inmunológico:
Frecuencia no conocida: hipersensibilidad.

Trastornos endócrinos:
Frecuencia no conocida: hiperparatiroidismo secundario.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:
Muy frecuentes: hipofosfatemia (incluyendo disminución del fósforo en la sangre).
Frecuentes: diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertriglicerídemia, hiperglucemia, disminución del apetito, hipocalcemia, hipopotasemia.
Poco frecuentes: hiperpotasemia, dislipidemia, gota.
Frecuencia no conocida: hiperuricemia, hipoglucemia, alteraciones en el apetito.

Trastornos psiquiátricos:
Frecuentes: insomnio, depresión, ansiedad.
Frecuencia no conocida: amnesia, disforia.

Trastornos del sistema nervioso:
Frecuentes: mareo, hipoestesia, neuropatía periférica, acontecimientos isquémicos cerebrovasculares*
Poco frecuentes: ictus isquémico, infarto cerebral, migraña, parestesia.
Frecuencia no conocida: estenosis de la arteria basilar, síncope, temblor, letargia, disestesia, síndrome de las piernas inquietas, hiperestesia.
*Notificados en el brazo de tratamiento de 300 mg dos veces al día y/o 400 mg dos veces al día del ensayo post-comercialización.

Trastornos oculares:
Frecuentes: prurito ocular, conjuntivitis, sequedad ocular (incluyendo xeroftalmia).
Poco frecuentes: edema palpebral, fotopsia, hemorragia conjuntival, hiperemia (escleral, conjuntival, ocular).
Frecuencia no conocida: edema periorbital, blefaritis, dolor ocular, coriorretinopatía, conjuntivitis alérgica, enfermedad de la superficie ocular, visión borrosa.

Trastornos del oído y del laberinto:
Frecuentes: vértigo.

Trastornos cardiacos*:
Frecuentes: angina de pecho, arritmia (incluyendo bloqueo atrioventricular, taquicardia, fibrilación auricular, extrasistoles ventriculares, bradicardia), QT prolongado en el electrocardiograma, palpitaciones, infarto de miocardio, enfermedad arterial oclusiva periférica**.
Poco frecuentes: insuficiencia cardiaca, cianosis.
Frecuencia no conocida: disminución de la fracción de eyección, derrame pericárdico, pericarditis, disfunción diastólica, bloqueo de rama izquierda.
*Notificados en el brazo de tratamiento de 300 mg dos veces al día y/o 400 mg dos veces al día del ensayo Fase III y ** post-comercialización.

Trastornos vasculares:
Frecuentes: hipertensión, sofocos.
Poco frecuentes: claudicación intermitente, enfermedad arterial oclusiva periférica, arteriosclerosis.
Frecuencia no conocida: hematoma, estenosis arterial periférica.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:
Frecuentes: disnea, tos.
Poco frecuentes: derrame pleural.
Frecuencia no conocida: disnea por esfuerzo, pleuresía, epistaxis, dolor orofaríngeo.

Trastornos gastrointestinales:
Frecuentes: distensión abdominal, molestias abdominales, disgeusia, flatulencia.
Poco frecuentes: pancreatitis, gastritis, sensibilidad en los dientes.
Frecuencia no conocida: úlcera esofágica, úlcera gástrica, dolor esofágico, estomatitis, sequedad de la boca, enterocolitis, hemorroides, hernia de hiato, hemorragia rectal, gingivitis.

Trastornos hepatobiliares:
Muy frecuentes: hiperbilirrubinemia (incluyendo aumento de la bilirrubina en la sangre).
Frecuentes: función hepática anormal.
Poco frecuentes: ictericia.
Frecuencia no conocida: hepatitis tóxica.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Frecuentes: eritema, hiperhidrosis, contusión, acné, dermatitis (incluyendo alérgica, exfoliativa y acneiforme), sudores nocturnos, eczema.
Poco frecuentes: erupción debida al medicamento, dolor en la piel.
Frecuencia no conocida: eritema multiforme, urticaria, ampollas, quistes dérmicos, hiperplasia sebácea, hinchazón en la cara, atrofia de la piel, hipertrofia de la piel, exfoliación de la piel, hiperpigmentación de la piel, decoloración de la piel, hiperqueratosis, psoriasis.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:
Frecuentes: dolor óseo, dolor de espalda, debilidad muscular.
Poco frecuentes: dolor musculoesquelético, dolor en el costado.

Trastornos renales y urinarios:
Frecuencia no conocida: disuria, poliaquiuria, cromaturia.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:
Poco frecuentes: disfunción eréctil.
Frecuencia no conocida: ginecomastia, induración de las mamas, menorragia, hinchazón en el pezón.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
Frecuentes: pirexia, dolor torácico (incluyendo dolor torácico no cardíaco), molestia torácica.
Poco frecuentes: dolor, escalofríos, sensación de cambio en la temperatura corporal (incluyendo sensación de calor y de frío), malestar.
Frecuencia no conocida: edema facial, edema localizado.

Exploraciones complementarias:
Muy frecuentes: aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de lipasa, aumento del colesterol de lipoproteínas (incluyendo de baja densidad y de alta densidad), aumento del colesterol total, aumento de los triglicéridos sanguíneos.
Frecuentes: disminución de la hemoglobina, aumento de la amilasa sanguínea, aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea, aumento de la gamma-glutamiltransferasa, aumento de peso, aumento de la insulina sanguínea, disminución de globulinas.
Frecuencia no conocida: aumento de la hormona paratiroidea sanguínea, disminución de la insulina sanguínea, disminución del péptido C de insulina, disminución de peso.
En la tabla siguiente se presentan los valores de laboratorio anormales clínicamente relevantes o graves encontrados en los controles hematológicos o bioquímicos rutinarios.

Valores de laboratorio anormales de Grado 3-4*

	n =279 (%)
Parámetros hematológicos	
Mielosupresión	
- Neutropenia	12
- Trombocitopenia	10
- Anemia	4
Parámetros bioquímicos	
- Creatinina elevada	0
- Lipasa elevada	9
- SGOT (AST) elevada	1
- SGPT (ALT) elevada	4
- Hipofosfatemia	7
- Bilirrubina elevada (total)	4
- Glucosa elevada	7
- Colesterol elevado (total)	0
- Triglicéridos elevados	0

*Se utilizan % con precisión de un decimal que están redondeados a números enteros para la presentación en esta tabla.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas
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.
Experiencia post-comercialización
Las siguientes reacciones adversas se han obtenido a partir de la experiencia post-comercialización con Nilotinib a través de informes de casos espontáneos, casos descritos en la literatura, programas de acceso expandido, y ensayos clínicos diferentes de los ensayos globales para el registro. Puesto que estas reacciones se han notificado voluntariamente a partir de una población de un tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable o establecer una relación causal con la exposición a Nilotinib.
Muy frecuente: Se han notificado retraso en el crecimiento de pacientes pediátricos en tratamiento con Nilotinib.
Frecuencia rara: Se han notificado casos de síndrome de lisis tumoral en pacientes tratados con Nilotinib.

Población Pediátrica:
Se ha estudiado la seguridad de Nilotinib en pacientes pediátricos (de 2 a < 18 años de edad) con LMC cromosoma Filadelfia positivo, de nuevo diagnóstico, en fase crónica en dos estudios.
No existe experiencia en pacientes pediátricos menores de 2 años o en pacientes pediátricos con LMC en fase acelerada o crisis blástica. No existen datos en pacientes pediátricos de nuevo diagnóstico por debajo de 10 años, y hay pocos datos de pacientes pediátricos menores de 6 años con resistencia o intolerancia a imatinib.
La frecuencia, tipo y gravedad de RA observadas en pacientes pediátricos, han sido en general consistentes con las ya observadas en adultos, a excepción de las anomalías analíticas de hiperbilirrubinemia (Grado 3/4: 13%) y de elevaciones en las transaminasas (AST Grado 3/4: 13%, ALT Grado 3/4: 8,7%) que fueron más frecuentemente notificadas en pacientes adultos.

Los niveles de bilirrubina y de transaminasas hepáticas deben ser monitoreadas durante el tratamiento.

Retraso en el crecimiento de la población pediátrica:
En un análisis intermedio de un estudio LMC en población pediátrica, con una mediana de exposición de 33 meses en cada cohorte (LMC-FC Ph recién diagnosticada y resistente o intolerante), se ha registrado retraso en el crecimiento en un 12,1 % (cruzando dos líneas principales del percentil desde el inicio). Se recomienda hacer un seguimiento estrecho del crecimiento de los pacientes pediátricos durante el tratamiento con Nilotinib.

Sobredosis
Se han notificado casos aislados de sobredosis intencionada con Nilotinib, en que se ingirieron un número no especificado de cápsulas duras de Nilotinib combinadas con alcohol y con otros medicamentos. Los acontecimientos incluyeron neutropenia, vómitos y somnolencia.
No se notificaron cambios en el ECG o hepatotoxicidad. Las resoluciones se notificaron como pacientes recuperados.
En caso de sobredosis, se deberá mantener al paciente en observación y administrarle el tratamiento de apoyo adecuado.

Presentación:

Henilot® 150 mg: Envase conteniendo 120 cápsulas duras.

Henilot® 200 mg: Envase conteniendo 120 cápsulas duras.

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

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas."

"Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica"

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 59.279

Elaborado en: Virgilio N° 844/56, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.
Elaborador alternativo: Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, República Argentina.
Laboratorios IMA S.A.I.C.
Palpa 2862, C1426DPB, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina
(54 11) 4551 5109
Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes M.N. N° 12.674

Fecha de última revisión: Septiembre 2020

IMA LABORATORIOS

20777 V01