

PROSPECTO**HENILOT®****Nilotinib 150 mg 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 (DYE N°10) (CI 47005), Azurrubina (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 de aproximadamente del 50%. En voluntarios sanos, cuando Nilotinib se administró junto con la comida aumentaron la C_{max} 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 administración en 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 estudio 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 administrados como única dosis diaria. La exposición sistémica diaria a Nilotinib con dosis de 400 mg veces el día en el estudio estacionario fue un 35% superior que con una dosis de 800 mg una vez al día. La exposición sistémica (AUC) de Nilotinib en el estudio estacionario a un nivel de dosis de 400 mg veces al día fue aproximadamente un 13,4% superior a la de la dosis de 300 mg 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 veces al día comparado con 300 mg veces al día. No se observó un aumento relevante en la exposición a Nilotinib cuando se aumentó la dosis diaria de 400 mg veces al día a 600 mg veces al día.

Las condiciones en el estudio estacionario se alcanzaron en el dí 8. Se observó un aumento en la exposición plasmática a Nilotinib entre la primera dosis y el estudio estacionario de 2 veces para la dosis diaria y de 3,8 veces para la dosis de 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 estudio 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 cardíaca *in vitro* mostraron una señal de prolongación de QTc, 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 período de recuperación de cuatro semanas y las alteraciones histológicas mostraron una reversibilidad parcial. Las exposiciones a los niveles de dosis más bajas 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 vivo* con y sin activación metabólica no revelaron ninguna evidencia de potencial mutagénico para Nilotinib.

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

SUPERFICIE CORPORAL	DOSIS, dos veces/día (mg)
hasta 0,32 m ²	50
0,33 a 0,54 m ²	100
0,55 a 0,76 m ²	150
0,77 a 0,97 m ²	200
0,98 a 1,19 m ²	250
1,20 a 1,41 m ²	300
1,42 a 1,63 m ²	350
≥ 1,64 m ²	400

RAN* < 1,0 x 10⁹/L y/o recuento de plaquetas < 50 x 10⁹/L

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 el 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 o 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 QT, tales como:

- Con prolongación de QT cardíaca 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 antirrítmicos u otras sustancias que puedan provocar una prolongación del intervalo QT.

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 comorbilidades adyacentes del proceso maligno de base, así como medicamentos concomitantes. Las alteraciones de la revascularización 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 frecuencia elevaciones de la lipasa sérica (0,1 a 1%) en pacientes con LMC en nuevo diagnóstico y han sido reactualizadas. Los estudios de embriotoxicidad, con tratamiento de hembras.

En los estudios de embriotoxicidad se observó letalidad embrionaria y efectos fetales (principalmente disminución del peso fetal, fusión prematura de los huesos faciales (fusion huesos maxilar superior/cigomático) cambios viscerales y esqueléticos) en ratas y un aumento de la resorción fetal y modificaciones esqueléticas en conejos. En un estudio de desarrollo pre y postnatal en los ratones, la exposición materna a Nilotinib causó una reducción en el peso de los conejos o en las crías con cambios asociados en los parámetros de desarrollo fisiológico, así como una reducción en los índices de apareamiento y fertilidad de las crías. La exposición a 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.

Los pacientes elegidos para la discontinuación del tratamiento con Nilotinib deben ser monitorizados 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

Aumento de la lipasa sérica

Para elevaciones de lipasa sérica de Grado 3-4, deberá suspender la dosis a 400 mg veces al día o

debe 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 veces al día, puede reanudarse con 230 mg/m² una vez al día. Si la dosis anterior era 230 mg/m² una vez al día, el tratamiento debe suspenderse.

Los pacientes que durante la etapa libre de tratamiento pierden la RM4 (RM4=BCR-ABL/ABL ≤ 0,01% El) pero no la RM5 (RM5=BCR-ABL/ABL ≤ 0,1% El) se debe 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 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.

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 partida hasta que eran adultos jóvenes (días 70 post partida) a dosis de 2, 6 y 20 mg/Kg/día. Además de los parámetros establecidos del estudio, se llevaron a cabo evaluaciones de elementos de referencia del desarrollo, desarrollo, efectos sobre el SNC, el apetito 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.

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.

Niños y adolescentes:

Nilotinib se utiliza para tratar niños y adolescentes con Leucemia Mieloide Crónica (LMC) cromosoma Filadelfia positivo en Fase Crónica (FC).

No existe experiencia en niños menores de 2 años de edad. Los acontecimientos cardiovasculares de Grado 3-4 en niños menores de 6 años de edad de nuevo diagnóstico y hay poca experiencia en menores de 6 años de edad de pacientes que no obtienen 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 tratará el crecimiento en las visitas periódicas.

Posología y administración

El paciente elegido para tratar Nilotinib de acuerdo a las guías generales. Se debe prescribir el tratamiento apropiado para controlar los factores de riesgo cardiovasculares durante el tratamiento con Nilotinib a través de la suspensión de Nilotinib.

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 en ratas y monos. Los pacientes elegidos para tratar Nilotinib de acuerdo con la Escala Internacional (EI) con una sensibilidad

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 (P+) que hayan estado en tratamiento con Nilotinib durante un mínimo de 3 años y con respuesta molecular profunda manten

del CYP3A4. Como resultado, la exposición sistémica de otros fármacos metabolizados principalmente por el CYP3A4 (por ej.: algunos inhibidores de la HMG-CoA reducasa) puede verse aumentada cuando se administran 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 aletinib, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, sirolimus y tacrolimus) cuando se administran conjuntamente 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 rabdomiolisis.

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 clorquinina, halofantina, 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

Se han observado anomalías de leves a moderadas en las analíticas de elevaciones transitorias de amiontransferasas y de la bilirrubina total en niños, con una frecuencia mayor que en adultos, lo que indica que hay mayor riesgo de hepatotoxicidad 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 bien interrumpiendo temporalmente Nilotinib, bien 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.

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 (RLT). Si se planea el embarazo durante la fase RLT, 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 sufren 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
El perfil de seguridad se basa en datos agrupados de 3.422 pacientes tratados con Nilotinib en 13 estudios clínicos en las indicaciones aprobadas: pacientes adultos y pediátricos con Leucemia Mieloide Crónica (LMC) con cromosoma Filadelfia positivo de nuevo diagnóstico en fase crónica (5 estudios clínicos con 2.414 pacientes), pacientes adultos con LMC en fase acelerada o crónicas con cromosoma Filadelfia positivo con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido imatinib (6 estudios clínicos con 939 pacientes) y pacientes pediátricos con LMC en fase crónica con cromosoma Filadelfia positivo, con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido imatinib (2 estudios clínicos con 69 pacientes). Estos datos agrupados representan 9.039,34 pacientes/años de exposición.

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 post-autorización se enumeran de acuerdo a 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).

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	Infecções 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 candida), furunculosis, sepsis, absceso subcutáneo, tifus pediátrico.
Raras	Reactivación del virus de la hepatitis B.
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	
Poco frecuentes	Papiloma en la 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, linfopenia, pancitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes	Hipersensibilidad.
Trastornos endocrinos	
Muy frecuentes	Retraso en el crecimiento.
Frecuentes	Hipotiroidismo.
Poco frecuentes	Hipertiroidismo.
Raras	Hiperparatiroidismo secundario, tiroditis.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Desequilibrio electrolítico (incluyendo hipomagnesemia, hipopotasemia, hipopotasemia, hiponatremia, hipocalcemia, hipercalcemia, hipercortisolismo, diabetes mellitus, hiperglucemia, hipocolesterolémica, hiperlipidemia, hipertroficeridemia, disminución del apetito, gota, hiperuricemia, hipofosfatemia (incluyendo disminución del fósforo en la sangre), deshidratación, aumento del apetito, dislipidemia, hipoglucemia).
Poco frecuentes	Alteraciones del apetito, dislipidemia, hipoglucemia.
Raras	Alteraciones del apetito, síndrome de lisísis 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, pérdida de conciencia (incluyendo síncope), temblor, trastornos en la atención, hipertensión, 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 xerofthalmia), irritación ocular, hiperemia (escleral, conjuntival, ocular), visión borrosa.
Poco frecuentes	Alteración visual, hemorragia conjuntival, reducción de la agudeza visual, edema palpebral, blefaritis, fótosis, conjuntivitis alérgica, diplopia, hemorragia ocular, dolor ocular, prurito ocular, hinchazón en los ojos, enfermedad de la superficie ocular, edema periorbitario, fotofobia.
Raras	Coriorretinopatía, papiledema.
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes	Vértigo, dolor de oído, tinnitus.
Poco frecuentes	Trastornos de audición (hipacusia).
Trastornos cardíacos	
Frecuentes	Angina de pecho, arritmia (incluyendo bloqueo atrioventricular, flutter cardíaco, extrasistoles ventriculares, taquicardia, fibrilación auricular, bradicardia), palpitaciones, QT prolongado en el electrocardiograma, enfermedad arterial coronaria.
Poco frecuentes	Infarto de miocardio, soplo cardíaco, derrame pericárdico, insuficiencia cardíaca, disfunción diastólica, bloqueo de rama izquierda, pericarditis.
Raras	Cianosis, disminución de la fracción de eyeción.
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Hipertensión, sofocos, enfermedad arterial oclusiva periférica.
Poco frecuentes	Crisis hipertensiva, claudicación intermitente, estenosis arterial periférica, hematoma, arteriosclerosis, hipotensión, trombosis.
Raras	Shock hemorrágico.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	Tos.
Frecuentes	Disnea, disnea por esfuerzo, epistaxis, dolor orofaringeo.
Poco frecuentes	Edema pulmonar, derrame pleural, enfermedad pulmonar intersticial, dolor pleural, pleuresia, irritación de garganta, disfonia, hipertensión pulmonar, sibilancia.
Raras	Dolor faringolaringeo.
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, refljo gastroesofágico, hemoroides, estomatitis.
Poco frecuentes	Hemorragia gastrointestinal, melena, ulceras en la boca, dolor esofágico, bocas seca, sensibilidad en los dientes (dientes con hiperestesia), disgeusia, enterocolitis, úlcera gástrica, gingivitis, hemia de hiato, hemorragia rectal.
Raras	Perforación de úlcera gastrointestinal, hematemesis, úlcera esofágica, esofagitis ulcerosa, hemorragia retroperitoneal, subile.
Trastornos hepatobiliares	
Muy frecuentes	Hiperbilirrubinemia (incluyendo aumento de la bilirrubina en la sangre).
Frecuentes	Función hepática anormal.
Poco frecuentes	Hepatotoxicidad, hepatitis tóxica, ictericia, colestasis, hepatomegalia.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Erupción, prurito, alpecia.
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, hipérqueratosis, petequias, fotosensibilidad, psoriasis, decoloración de la piel, exfoliación de la piel, hiperpigmentación de la piel, hipertrrofia de la piel, ulceras de la piel.
Raras	Eritema multifórm, síndrome de eritrodisestesia palmar plantar, hiperplasia sebácea, atrofia de la piel.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	Mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor en las extremidades.
Frecuentes	Dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético, dolor en el cuello, debilidad muscular, espasmos musculares, dolor de huesos.
Poco frecuentes	Rigididad musculoesquelética, hinchazón articular, artritis, dolor en el costado.
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	Polaquíuria, 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 en el pezón.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	Induración de las mamas.

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 cardíaca o factores de riesgo cardíacos 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.

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 lisísis tumoral en pacientes tratados con Nilotinib.

Frecuencia no definida: Se han notificado casos de osteonecrosis y rabdomiolisis.

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