



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Disposición

Número: DI-2024-481-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Sábado 13 de Enero de 2024

Referencia: 1-0047-2000-000157-23-9

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000157-23-9 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma BIOPROFARMA BAGO SA solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma BIOPROFARMA BAGO SA la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial NILTARA y nombre/s genérico/s NILOTINIB , la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma BIOPROFARMA BAGO SA .

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF - 17/03/2023 11:18:34, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION01.PDF - 17/03/2023 11:18:34, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 17/03/2023 11:18:34, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF - 17/03/2023 11:18:34, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 17/03/2023 11:18:34, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF - 17/03/2023 11:18:34 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años 5 años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6º.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000157-23-9

Digitally signed by BISIO Nelida Agustina
Date: 2024.01.13 12:20:48 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Nelida Agustina Bisio
Administradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

**PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE SECUNDARIO
ESTUCHE**

NILTARA®
NILOTINIB 200 mg

Cápsulas duras
Vía de Administración: Oral

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Estuche conteniendo 120 Cápsulas duras

Composición: Cada cápsula dura contiene: Nilotinib 200 mg (como Nilotinib clorhidrato monohidrato). Excipientes: Lactosa Monohidrato Spray Dried, Crospovidona Tipo A, Dióxido de Silicio Coloidal, Poloxamero 188, Estearato de Magnesio, Colorante amarillo de quinolina (D Y C N~10) (CI 47005), Colorante FD&C amarillo N.º 6 (CI 15985), Dióxido de Titanio y Gelatina.

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

Posología y forma de administración: Ver prospecto adjunto.

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

Lote:

Vencimiento:

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:

BIOPROFARMA BAGO S.A.
Terrada 1270, C1416ARD, CABA, Argentina

ANGIONO Melina Andrea

Firmado digitalmente por A
Andrea

Fecha: 2023.03.17 09:28:55 -03'00'



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

elina

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

NILTARA® **Nilotinib 150 mg y 200 mg**

Cápsulas duras

Vía de administración: Oral

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico. Guarde esta información, puede necesitar leerla nuevamente. Verifique que este medicamento corresponda exactamente al indicado por su médico.

Este producto se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas que tengan los mismos síntomas ya que puede perjudicarles.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si este no se encuentra mencionado en este folleto, informe a su médico.

Contenido del prospecto

1. ¿Qué es **Niltara®** y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar **Niltara®**?
3. ¿Cómo tomar **Niltara®**?
4. Posibles efectos adversos
5. Sobredosificación con **Niltara®**
6. Contenido del envase e información adicional
7. Condiciones de conservación y almacenamiento de **Niltara®**

1. ¿QUÉ ES NILTARA® Y PARA QUE SE UTILIZA?

Niltara® es un medicamento que contiene una droga denominada nilotinib.

Para qué se utiliza Niltara®

Niltara® se utiliza para tratar un tipo de leucemia llamada leucemia mieloide crónica (LMC) cromosoma Filadelfia positivo. La LMC es un cáncer de la sangre que provoca que el organismo produzca un exceso de glóbulos blancos anormales.

Niltara® se utiliza en pacientes adultos y niños con LMC de nuevo diagnóstico o en pacientes con LMC que ya no obtienen beneficios con el tratamiento anterior, incluyendo imatinib. También se utiliza en pacientes adultos y niños que han sufrido efectos adversos graves con el tratamiento anterior y que no lo pueden seguir usando.

Cómo actúa Nilotinib

En pacientes con LMC, un cambio en el ADN (material genético) genera una señal que hace que el organismo produzca glóbulos blancos anómalos. Nilotinib bloquea esta señal y por tanto interrumpe la producción de estas células.

Control durante el tratamiento con Niltara®

Durante el tratamiento se van a realizar controles de forma regular, incluyendo análisis de sangre. Estos análisis van a controlar:

- la cantidad de células sanguíneas en el organismo (glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas) para comprobar si **Niltara®** es bien tolerado.
- la función del páncreas y del hígado del organismo para comprobar si **Niltara®** es bien tolerado.
- los electrolitos del cuerpo (potasio, magnesio). Estos son importantes en el funcionamiento del corazón.
- el nivel de azúcar y grasas en la sangre.

También se controlará la frecuencia cardiaca utilizando una máquina que mide la actividad eléctrica del corazón (una prueba llamada, electrocardiograma "ECG").

Su médico evaluará de forma regular su tratamiento y decidirá si debe continuar tomando **Niltara®**. Si le indica que suspenda este medicamento, le seguirá haciendo controles de LMC y en caso necesario, le puede indicar que reinicie el tratamiento con **Niltara®**.

Si tiene cualquier pregunta sobre cómo funciona **Niltara®** o la causa por la que le han prescrito a usted o a su hijo el medicamento, consulte con su médico.

2. ¿QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR NILTARA®?

Siga cuidadosamente todas las instrucciones de su médico, aunque éstas sean diferentes de la información general contenida en este prospecto.

No tome Niltara® si es alérgico al nilotinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento.

Si cree que puede ser alérgico, informe a su médico **antes de tomar Niltara®**.

Niltara® sólo debe ser prescrito por un médico con experiencia en tratamientos hematológicos. Siga cuidadosamente las instrucciones de su médico, aún si éstas difieren de la información general que contiene este prospecto.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o personal de salud antes de empezar a tomar **Niltara®**, si:

- ha sufrido con anterioridad acontecimientos cardiovasculares como un ataque al corazón, dolor en el pecho (angina), problemas con el aporte de sangre a su cerebro (ictus) o problemas con el flujo de sangre a su pierna (claudicación) o si tiene factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares como presión sanguínea alta (hipertensión), diabetes o problemas con el nivel de grasas en su sangre (alteraciones de los lípidos).
- tiene una alteración del corazón, como una señal eléctrica anómala llamada «prolongación del intervalo QT».
- recibe tratamiento con medicamentos que bajan el colesterol en sangre (estatinas) o que afectan el ritmo cardíaco (antiarrítmicos) o el hígado.
- sufre falta de potasio o magnesio.
- tiene una alteración del hígado o del páncreas.
- tiene síntomas como facilidad de aparición de hematomas, sensación de cansancio o dificultad al respirar o ha presentado infecciones de forma repetida.
- ha sufrido una intervención quirúrgica que ha supuesto la extirpación del estómago completo (gastrectomía total).
- alguna vez ha tenido o podría tener en este momento una infección por el virus de la hepatitis B. Esto se debe a que el nilotinib podría hacer que la hepatitis B se volviese activa de nuevo, lo que puede resultar mortal en algunos casos. El médico deberá comprobar atentamente si hay signos de esta infección antes de comenzar el tratamiento.

Si alguno de estos casos le es aplicable a usted o a su hijo, informe a su médico.

Durante el tratamiento con **Niltara®**, si:

- sufre un desmayo (pérdida de consciencia) o tiene un ritmo cardíaco irregular mientras está tomando este medicamento, **informe a su médico inmediatamente** pues esto puede ser un signo de un problema grave del corazón. La prolongación del intervalo QT o bien un ritmo cardíaco irregular pueden provocar la muerte súbita. Se han notificado casos poco frecuentes de muerte súbita en pacientes que toman nilotinib.
- sufre palpitaciones repentinas del corazón, debilidad muscular grave o parálisis, convulsiones o cambios repentinos de comportamiento o nivel de alerta, **informe a su médico inmediatamente** puesto que puede ser un signo de una rotura rápida de células cancerosas denominado síndrome de lisis tumoral. Se han notificado casos raros de síndrome de lisis tumoral en pacientes tratados con nilotinib.
- desarrolla 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, **informe a su médico inmediatamente** pues esto puede ser un signo de un acontecimiento cardiovascular. Se han comunicado casos de acontecimientos cardiovasculares graves incluyendo problemas con el flujo de sangre a la pierna (enfermedad arterial oclusiva periférica), enfermedad isquémica del corazón y problemas con el aporte de sangre al cerebro (enfermedad isquémica cerebrovascular) en pacientes que toman nilotinib. Su médico debe evaluar el nivel de grasas (lípidos) y azúcar en su sangre antes de comenzar el tratamiento con nilotinib y durante el tratamiento.

- desarrolla hinchazón de los pies o de las manos, hinchazón generalizada o aumento rápido de peso, informe a su médico pues éstos pueden ser signos de retención grave de líquidos. Se han comunicado casos poco frecuentes de retención grave de líquidos en pacientes tratados con nilotinib.

Si son los padres del niño que está en tratamiento con **Niltara®**, indique al médico si alguna de las condiciones antes descritas, le suceden a su hijo.

Niños y adolescentes

Niltara® se utiliza para tratar niños y adolescentes con LMC. No existe experiencia del uso de este medicamento en niños menores de 2 años. No existe experiencia en niños menores de 10 años de nuevo diagnóstico y hay poca experiencia en menores de 6 años de pacientes que no obtenían beneficio con el tratamiento anterior para la LMC, incluido imatinib.

Algunos niños y adolescentes que están en tratamiento con nilotinib podrían tener un crecimiento más lento de lo normal. Su médico controlará el crecimiento en sus visitas periódicas.

Otros medicamentos y Niltara®

Nilotinib puede interferir con algunos medicamentos.

Informe a su médico o personal de salud si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Estos incluyen, en particular:

- antiarrítmicos – utilizados para tratar el ritmo cardíaco irregular;
- cloroquina, halofantrina, claritromicina, haloperidol, metadona, moxifloxacina - medicamentos que pueden tener un efecto no deseado sobre la actividad eléctrica del corazón;
- ketoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina – utilizados para tratar infecciones;
- ritonavir – un medicamento del grupo de las «antiproteasas» utilizado para tratar el VIH;
- carbamazepina, fenobarbital, fenitoína – utilizados para tratar la epilepsia;
- rifampicina – utilizada para tratar la tuberculosis;

- Hierba de San Juan – un producto derivado de las plantas utilizado para tratar la depresión y otras situaciones (también conocido como *Hypericum perforatum*);
- midazolam – utilizado para aliviar la ansiedad antes de la cirugía;
- alfentanilo y fentanilo – utilizados para el tratamiento del dolor y como sedantes antes o durante la cirugía o procedimientos médicos;
- ciclosporina, sirolimus y tacrolimus – medicamentos que suprimen la habilidad de “auto-defensa” del cuerpo y luchan contra infecciones y que se usan frecuentemente para prevenir el rechazo a órganos trasplantados tales como el hígado, corazón o riñón;
- dihidroergotamina y ergotamina – utilizadas para tratar la demencia;
- lovastatina, simvastatina – utilizadas para tratar los niveles elevados de grasas en sangre;
- warfarina – utilizado para tratar alteraciones de la coagulación (como coágulos en la sangre o trombosis);
- astemizol, terfenadina, cisaprida, pimizida, quinidina, bepridil o alcaloides ergóticos (ergotamina, dihidroergotamina).

Deberá evitarse el uso de estos medicamentos durante el tratamiento con **Niltara®**. Si está tomando alguno de estos fármacos, su médico podrá recetarle otros medicamentos alternativos.

Si está tomando estatinas (un tipo de medicamentos que bajan el colesterol en sangre), hable con su médico o personal de salud. Si utiliza nilotinib con ciertas estatinas este podría aumentar el riesgo relacionado con las estatinas de problemas musculares, que en raras ocasiones puede provocar una degeneración grave de los músculos (rabdomiólisis) que puede acabar en daño en los riñones.

Además, informe a su médico o personal de salud antes de tomar **Niltara®** si está tomando cualquier antiácido, que son medicamentos contra la acidez de estómago. Estos medicamentos se deben tomar separadamente del **Niltara®**:

- bloqueadores de H₂, que disminuyen la producción de ácido en el estómago. Los bloqueadores H₂ se deben tomar aproximadamente 10 horas antes y aproximadamente 2 horas después de tomar **Niltara®**;
- antiácidos como los que contienen hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio y simeticona, que neutraliza la elevada acidez en el estómago. Estos antiácidos se deben tomar aproximadamente 2 horas antes o aproximadamente 2 horas después de tomar **Niltara®**.

También debe informar a su médico **si ya está tomando Niltara®** y le recetan un nuevo medicamento que no ha tomado anteriormente durante el tratamiento con **Niltara®**.

Toma de Niltara® con alimentos y bebidas

No tome Niltara® junto con las comidas. Los alimentos pueden aumentar la absorción de nilotinib y por lo tanto aumentar la cantidad de nilotinib en la sangre, posiblemente hasta un nivel peligroso. No debe beber jugo de pomelo o comer pomelo. Puede aumentar la cantidad de nilotinib en la sangre, probablemente hasta un nivel peligroso.

Embarazo y lactancia

No se recomienda el uso de Niltara® durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Si está embarazada o piensa que pudiera estarlo, informe a su médico, quien comentará con usted si puede tomar este medicamento durante el embarazo.

Las mujeres que pueden quedarse embarazadas deberán utilizar medidas muy efectivas de anticoncepción durante el tratamiento y hasta dos semanas después de finalizar el tratamiento.

No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con **Niltara®** y durante las siguientes dos semanas después de la última dosis. Informe a su médico si está en período de lactancia.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o personal de salud antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Si nota efectos adversos (como mareos o problemas de visión) que puedan influir en la capacidad de conducir de forma segura o utilizar herramientas o máquinas después de tomar este medicamento, deberá evitar realizar estas actividades hasta que haya desaparecido el efecto.

Niltara® contiene lactosa

Este medicamento contiene lactosa (también conocido como azúcar de la leche). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. ¿CÓMO TOMAR NILTARA®?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o personal de salud. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o personal de salud.

¿Qué cantidad de Niltara® tomar?

Uso en adultos

Pacientes con LMC de nuevo diagnóstico: La dosis recomendada es de 600 mg al día. La dosis se alcanza tomando dos cápsulas duras de 150 mg, dos veces al día.

Pacientes con LMC que no obtuvieron beneficio de su tratamiento anterior: La dosis recomendada es de 800 mg cada día. Esta dosis se consigue tomando dos cápsulas de 200 mg dos veces al día.

Uso en niños y adolescentes

La dosis dada a su hijo dependerá de su peso corporal y de su estatura. El médico calculará la dosis correcta que debe utilizar y le indicará cuáles y cuántas cápsulas de **Niltara®** debe darle a su hijo. La dosis diaria total que le dé a su hijo no debe superar los 800 mg.

Su médico puede prescribirle una dosis más baja dependiendo de cómo responda al tratamiento.

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores)

Nilotinib puede utilizarse por pacientes de 65 años o mayores a la misma dosis que el resto de los adultos.

¿Cuándo tomar Niltara®?

Tome las cápsulas duras:

- dos veces al día (aproximadamente cada 12 horas);
- al menos 2 horas después de ingerir alimentos;
- después esperar 1 hora antes de comer otra vez.

Consulte con su médico o personal de salud si tiene dudas sobre cuándo tomar este medicamento. La toma de **Niltara®** cada día a la misma hora le ayudará a recordar cuándo debe tomar las cápsulas duras.

¿Cómo tomar Niltara®?

- Tragar las cápsulas duras enteras con agua.
- No tomar ningún alimento junto con las cápsulas duras.
- No abrir las cápsulas duras excepto si no puede tragarlas. En este caso, puede espolvorear el contenido de cada cápsula dura en una cucharadita de compota de manzana y tomarlo inmediatamente. No utilice más que una cucharadita de compota de manzana para cada cápsula dura y no utilice ningún otro alimento aparte de compota de manzana.

¿Durante cuánto tiempo tomar Niltara®?

Tome **Niltara®** cada día durante el tiempo que le indique su médico. Este es un tratamiento a largo plazo. Su médico controlará periódicamente su situación para comprobar que el tratamiento está teniendo el efecto deseado.

Su médico puede considerar suspender su tratamiento con **Niltara®** en base a unos criterios específicos.

Si tiene dudas sobre cuánto tiempo debe tomar **Niltara®**, consulte con su médico.

Si toma más Niltara® del que debe

Si ha tomado más **Niltara®** del que debe, o si otra persona accidentalmente toma sus cápsulas duras, contacte con un médico u hospital rápidamente. Muestre la caja de las cápsulas duras y este prospecto. Puede necesitar tratamiento médico.

Si olvidó tomar Niltara®

Si se ha olvidado de tomar una dosis, tome la siguiente dosis a su hora habitual. No tome una dosis doble para compensar la cápsula dura olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con Niltara®

No interrumpa el tratamiento con este medicamento a menos que se lo indique su médico. Interrumpir el tratamiento con nilotinib sin que se lo haya recomendado su médico le sitúa a usted en un riesgo de empeoramiento de su enfermedad que podría tener consecuencias mortales. Asegúrese de comentarlo con su médico, enfermera y/o personal de salud si está pensando en interrumpir el tratamiento con **Niltara®**.

Si su médico le recomendara suspender el tratamiento con Niltara®

Su médico evaluará regularmente su tratamiento con una prueba de diagnóstico específica y decidirá si debe continuar tomando este medicamento. Si le indica que suspenda **Niltara®**, le seguirá haciendo controles de LMC antes, durante y después de suspender **Niltara®** y en caso necesario, le puede indicar que reinicie el tratamiento con **Niltara®**.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o personal de salud.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. La mayoría de las reacciones adversas son de leves a moderadas y normalmente desaparecen después de unos pocos días o semanas de tratamiento.

Algunas reacciones adversas pueden ser graves.

- signos de dolor musculoesquelético: dolor en las articulaciones y los músculos
- signos de trastornos cardíacos: dolor o malestar en el pecho, presión arterial alta o baja, ritmo cardíaco irregular (rápido o lento), palpitaciones (sensación de latidos rápidos), desmayos, decoloración azul de los labios, lengua o piel)

- signos de obstrucción de las arterias: dolor, malestar, debilidad o calambres en los músculos de las piernas, que pueden deberse a una disminución del flujo sanguíneo, úlceras en las piernas o que los brazos se curan más lentamente o no se curan y cambios notables de color (azulado o palidez) o de temperatura (frío) en las piernas, brazos, dedos de los pies o de las manos afectados.
- signos de hipoactividad de la glándula tiroides: aumento de peso, cansancio, pérdida de cabello, debilidad muscular, sensación de frío
- signos de hiperactividad de la glándula tiroides: latidos acelerados del corazón, ojos saltones, pérdida de peso, hinchazón en la parte de delante del cuello
- signos de trastornos renales o del tracto urinario: sed, piel seca, irritabilidad, oscurecimiento de la orina, disminución de la cantidad de orina, dificultad y dolor al orinar, sensación exagerada de necesidad de orinar, sangre en la orina, color anormal de la orina
- signos de niveles elevados de azúcar en sangre: sed excesiva, volumen elevado de orina, aumento del apetito con pérdida de peso, cansancio
- signos de vértigo: mareos o sensación de dar vueltas
- signos de pancreatitis: dolor intenso en la parte superior del abdomen (medio o izquierdo)
- signos de trastornos de la piel: bultos rojos dolorosos, dolor en la piel, enrojecimiento de la piel, descamación o ampollas
- signos de retención de agua: rápido aumento de peso, hinchazón de manos, tobillos, pies o cara
- signos de migraña: dolor de cabeza intenso a menudo acompañado de náuseas, vómitos y sensibilidad a la luz
- signos de trastornos de la sangre: fiebre, facilidad para la aparición de hematomas o sangrado inexplicable, infecciones graves o frecuentes, debilidad inexplicable
- signos de coagulación dentro de una vena: hinchazón y dolor en una parte del cuerpo
- signos de trastornos del sistema nervioso: debilidad o parálisis de las extremidades o la cara, dificultad para hablar, dolor de cabeza intenso, ver, sentir u oír cosas que no existen, cambios en la vista, pérdida del conocimiento, confusión, desorientación, temblores, sensación de hormigueo, dolor o entumecimiento en los dedos de manos y pies
- signos de trastornos pulmonares: dificultad para respirar o dolor al respirar, tos, sibilancias con o sin fiebre, hinchazón de pies o piernas
- signos de trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, náuseas, vómitos con sangre, heces negras o con sangre, estreñimiento, acidez, reflujo del estómago, abdomen hinchado
- signos de trastornos hepáticos: piel y ojos amarillentos, náuseas, pérdida de apetito, oscurecimiento de la orina
- signos de infección hepática: recurrencia (reactivación de la infección por hepatitis B)

- signos de trastornos oculares: alteraciones visuales que incluyen visión borrosa, visión doble o destellos de luz percibidos, disminución de la nitidez o pérdida de la visión, sangre en el ojo, aumento de la sensibilidad de los ojos a la luz, dolor ocular, enrojecimiento, picor o irritación, sequedad del ojo, hinchazón o picazón de los párpados
- signos de desequilibrio electrolítico: náuseas, dificultad para respirar, latidos cardíacos irregulares, turbidez de la orina, cansancio y/o molestias en las articulaciones asociadas con resultados anormales de los análisis de sangre (como niveles altos de potasio, ácido úrico y fósforo y niveles bajos de calcio)

Contacte inmediatamente con su médico si notara alguno de los efectos adversos descritos.

Algunas reacciones adversas son muy frecuentes (pueden afectar más de 1 de cada 10 pacientes)

- diarrea
- dolor de cabeza
- falta de energía
- dolor muscular
- picor, erupción
- náuseas
- estreñimiento
- vómitos
- pérdida de pelo
- dolor en las extremidades, dolor óseo y dolor espinal al suspender el tratamiento con nilotinib
- enlentecimiento del crecimiento en niños y adolescentes
- infección del tracto respiratorio superior, incluyendo dolor de garganta y secreción o congestión nasal, estornudos
- niveles bajos de las células sanguíneas (glóbulos rojos, plaquetas) o hemoglobina
- niveles elevados de lipasa en sangre (función del páncreas)
- niveles elevados de bilirrubina en sangre (función hepática)
- niveles elevados de alanina aminotransferasas en sangre (enzimas hepáticas)

Algunas reacciones adversas son frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

- neumonía
- dolor abdominal, malestar del estómago después de las comidas, flatulencia, hinchazón del abdomen
- dolor en los huesos, espasmos musculares
- dolor (incluido dolor en el cuello)
- sequedad de la piel, acné, disminución de la sensibilidad de la piel
- aumento o disminución de peso
- insomnio, depresión, ansiedad

- sudores nocturnos, excesiva sudoración
- sensación general de malestar
- sangrado por la nariz
- signos de gota: dolor e hinchazón en las articulaciones
- incapacidad para lograr o mantener una erección
- síntomas gripales
- dolor de garganta
- bronquitis
- dolor de oído, escuchar ruidos (por ejemplo, pitidos, zumbidos) que no provienen de ninguna fuente externa (también llamado tinnitus)
- hemorroides
- períodos abundantes
- picor en los folículos pilosos
- candidiasis oral o vaginal
- signos de conjuntivitis: secreción del ojo con picor, enrojecimiento e hinchazón
- irritación ocular, ojos rojos
- signos de hipertensión: presión arterial alta, dolor de cabeza, mareos
- sofocos
- signos de enfermedad oclusiva arterial periférica: dolor, malestar, debilidad o calambres en los músculos de las piernas, que pueden deberse a la disminución del flujo sanguíneo, úlceras en las piernas o los brazos que cicatrizan lentamente o no cicatrizan y cambios notables de color (azulado o palidez) o de temperatura (frio) de las piernas o brazos (posibles signos de obstrucción de una arteria de la pierna, brazo o dedos de los pies o de las manos afectados)
- dificultad para respirar (también llamada disnea)
- llagas en la boca con inflamación de las encías (también llamada estomatitis)
- niveles elevados de amilasa en sangre (función del páncreas)
- niveles elevados de creatinina en sangre (función renal)
- niveles elevados de fosfatasa alcalina o de creatina fosfoquinasa en sangre
- niveles elevados de aspartato aminotransferasas (enzimas hepáticas) en sangre
- niveles elevados en sangre de gamma glutamiltransferasa (enzimas hepáticas)
- signos de leucopenia o neutropenia: bajo nivel de glóbulos blancos
- aumento del número de plaquetas o glóbulos blancos en sangre
- niveles bajos de magnesio, potasio, sodio, calcio o fósforo en sangre
- aumento de los niveles de potasio, calcio o fósforo en sangre
- niveles elevados de grasas en sangre (incluido el colesterol)
- niveles elevados de ácido úrico en sangre

Algunas reacciones adversas son poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)

- alergia (hipersensibilidad a **Niltara®**)
- sequedad de boca
- dolor en las mamas
- dolor o malestar en el costado
- aumento del apetito
- aumento de las mamas en los hombres
- infección por virus del herpes
- rigidez de músculos y articulaciones, hinchazón de las articulaciones
- sensación de cambio de temperatura en el cuerpo (incluyendo sensación de calor, sensación de frío)
- sentido del gusto alterado
- aumento en la frecuencia de orinar
- signos de inflamación del revestimiento del estómago: dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, distensión abdominal
- pérdida de memoria
- quiste cutáneo, adelgazamiento o engrosamiento de la piel, engrosamiento de la capa más externa de la piel, decoloración de la piel
- signos de psoriasis: parches engrosados de piel roja/plateada
- aumento de la sensibilidad de la piel a la luz
- dificultad para oír
- inflamación de las articulaciones
- incontinencia urinaria
- inflamación del intestino (también llamada enterocolitis)
- absceso anal
- hinchazón en el pezón
- síntomas del síndrome de piernas inquietas (una necesidad irresistible de mover una parte del cuerpo, generalmente la pierna, acompañada de sensaciones incómodas)
- signos de sepsis: fiebre, dolor torácico, frecuencia cardíaca elevada/aumentada, dificultad para respirar o respiración rápida
- infección de la piel (absceso subcutáneo)
- verruga de la piel
- aumento en un tipo de glóbulos blancos específico (llamados eosinófilos)
- signos de linfopenia: niveles bajos de glóbulos blancos
- niveles elevados de hormona paratiroidea en sangre (una hormona que regula los niveles de calcio y fósforo)
- niveles elevados de lactato deshidrogenasa en sangre (una enzima)
- signos de niveles bajos de azúcar en la sangre: náuseas, sudoración, debilidad, mareos, temblores, dolor de cabeza
- deshidratación
- niveles anormales de grasa en la sangre
- movimientos involuntarios (también llamado temblor)
- dificultad para concentrarse

- sensación desagradable y anormal al tocar (también llamada disestesia)
- cansancio (también llamado fatiga)
- sensación de entumecimiento u hormigueo en los dedos de manos y pies (también llamada neuropatía periférica)
- parálisis de cualquier músculo de la cara
- mancha roja en el blanco del ojo causada por vasos sanguíneos rotos (también llamada hemorragia conjuntival)
- sangre en los ojos (también llamada hemorragia ocular)
- irritación de ojo
- signos de ataque cardíaco (también llamado infarto de miocardio): dolor torácico repentino y opresivo, cansancio, latidos cardíacos irregulares
- signos de soplo cardíaco: cansancio, malestar en el pecho, mareo, dolor en el pecho, palpitaciones
- infección fúngica de los pies
- signos de insuficiencia cardíaca: disnea, dificultad para respirar al acostarse, hinchazón de los pies o las piernas
- dolor detrás del esternón (también llamado pericarditis)
- signos de crisis hipertensiva: dolor de cabeza intenso, mareos, náuseas
- dolor en las piernas y debilidad provocados por caminar (también llamado claudicación intermitente)
- signos de oclusión de las arterias de las extremidades: posible presión arterial alta, calambres dolorosos en una o ambas caderas, muslos o músculos de la pantorrilla después de realizar ciertas actividades como caminar o subir escaleras, entumecimiento o debilidad en las piernas
- hematomas (cuando no te has hecho daño)
- depósitos de grasa en las arterias que pueden causar obstrucción (también llamada arterioesclerosis)
- signos de presión arterial baja (también llamada hipotensión): aturdimiento, mareos o desmayos
- signos de edema pulmonar: disnea
- signos de derrame pleural: acumulación de líquido entre las capas de tejido que recubren los pulmones y la cavidad torácica (que, si es grave, puede disminuir la capacidad del corazón para bombear sangre), dolor torácico, tos, hipo, respiración acelerada
- signos de enfermedad pulmonar intersticial: tos, dificultad para respirar, dolor al respirar
- signos de dolor de la pleura: dolor torácico
- signos de pleuresía: tos, respiración dolorosa
- voz ronca
- signos de hipertensión pulmonar: presión arterial alta en las arterias de los pulmones
- sibilancias
- sensibilidad en los dientes

- signos de inflamación (también llamada gingivitis): sangrado de las encías, encías sensibles o agrandadas
- niveles elevados de urea en sangre (función renal)
- cambio en las proteínas de la sangre (bajo nivel de globulinas o presencia de paraproteína)
- niveles elevados de bilirrubina no conjugada en sangre
- niveles elevados de troponinas en la sangre

Algunas reacciones adversas son raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes)

- enrojecimiento y/o hinchazón y posiblemente descamación de las palmas de las manos y las plantas de los pies (llamado síndrome mano-pie)
- verrugas en la boca
- sensación de endurecimiento o rigidez en las mamas
- inflamación de la glándula tiroidea (también llamada tiroiditis)
- estado de ánimo alterado o deprimido
- signos de hiperparatiroidismo secundario: dolor óseo y articular, micción excesiva, dolor abdominal, debilidad, cansancio
- signos de oclusión de las arterias del cerebro: pérdida de la visión en parte o en la totalidad de los dos ojos, visión doble, vértigo (sensación de que todo da vueltas), entumecimiento u hormigueo, pérdida de coordinación, mareos o confusión
- hinchazón del cerebro (posible dolor de cabeza y/o cambios en el estado mental)
- signos de neuritis óptica: visión borrosa, pérdida de visión
- signos de disfunción cardíaca (fracción de eyección disminuida): cansancio, malestar en el pecho, mareo, dolor, palpitaciones
- niveles bajos o altos de insulina en sangre (una hormona que regula el nivel de azúcar en sangre)
- niveles bajos del péptido C de insulina en sangre (función del páncreas)
- muerte súbita

Se han notificado las siguientes reacciones adversas con frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- signos de disfunción cardíaca (disfunción ventricular): dificultad para respirar, esfuerzo en reposo, latidos cardíacos irregulares, molestias en el pecho, mareos, dolor, palpitaciones, micción excesiva, hinchazón en los pies, tobillos y abdomen.

5. SOBREDOSIFICACIÓN CON NILTARA®

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:

0800-444-8694

(011) 4962-6666 / 2247

Centro Nacional de Intoxicaciones Hospital A. Posadas:

0-800-333-0160

(011) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital Fernández:

(011) 4801-7767 / 4808-2655

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición:

Niltara® 150 mg

Cada cápsula dura contiene 150 mg de nilotinib (como clorhidrato monohidrato 165,45 mg). Excipientes: Lactosa Monohidrato Spray Dried, Crospovidona Tipo A, Dióxido de Silicio Coloidal, Poloxamero 188, Estearato de Magnesio, Colorante amarillo de quinolina (D Y C N~10) (CI 47005), Colorante FD&C amarillo N.º 6 (CI 15985), Dióxido de Titanio, y Gelatina.

Niltara® 200 mg

Cada cápsula dura contiene 200 mg de nilotinib (como clorhidrato monohidrato 220,60 mg). Excipientes: Lactosa Monohidrato Spray Dried, Crospovidona Tipo A, Dióxido de Silicio Coloidal, Poloxamero 188, Estearato de Magnesio, Colorante amarillo de quinolina (D Y C N~10) (CI 47005), Colorante FD&C amarillo N.º 6 (CI 15985), Dióxido de Titanio y Gelatina.

Presentaciones

Niltara® 150 mg: envase conteniendo 120 Cápsulas duras.

Niltara® 200 mg: envase conteniendo 120 Cápsulas duras.

7. CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO DE NILTARA®

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

RECORDATORIO

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

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Si considera que alguno de los efectos adversos es grave o no está mencionado en este prospecto, informe a:

Bioprofarma Bago S.A.: (011) 4016-6200

farmacovigilancia@bioprofarma.com

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede completar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

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

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

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:

Prospecto Aprobado por ANMAT Disposición N.º

BIOPROFARMA BAGÓ S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina

Tel: (54-11) 4016-6200

www.bioprofarma-bago.com.ar

farmacovigilancia@bioprofarma.com

Fecha última revisión:

Código:

Ud. cuenta con el Programa de Soporte a Pacientes PRIORIDAR, de Bioprofarma Bagó.

El programa PRIORIDAR se desarrolló con el objetivo de brindarle apoyo a usted y su familia con la medicación prescrita por su médico. Un equipo de profesionales capacitados lo ayudará a obtener su tratamiento en el menor tiempo posible guiándolo con la documentación necesaria para hacer el trámite de acceso a la medicación. También lo acompañará durante su tratamiento respondiendo sus inquietudes y ayudándolo a renovar el trámite, para así evitar retrasos que puedan afectar la continuidad de su tratamiento.

Ayudarlo es nuestra prioridad, contáctenos a nuestra línea gratuita: 0800-220-7746, por WhatsApp al (54 11) 4528-9085 o por prioridar@bioprofarma.com

ANGIONO Melina Andrea

Firmado digitalmente por ANMAT

Andrea

Fecha: 2023.03.17 09:19:05 -03'00'



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090
elina

PROYECTO DE PROSPECTO

NILTARA® **NILOTINIB 150 mg y 200 mg**

Cápsulas duras

Vía de administración: Oral

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene

	Niltara® 150 mg	Niltara® 200 mg
Nilotinib (como clorhidrato monohidrato)	150 mg	200 mg
Lactosa Monohidrato Spray Dried	115,54 mg	154,05 mg
Crospovidona (Tipo A)	11,93 mg	15,91 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	1,58 mg	2,11 mg
Poloxamero 188	2,40 mg	3,20 mg
Estearato de Magnesio	3,10 mg	4,14 mg

Composición de la cápsula: Colorante amarillo de quinolina (D Y C N~10) (CI 47005), Colorante FD&C amarillo N.º 6 (CI 15985), Dióxido de Titanio y Gelatina.

ACCION TERAPÉUTICA

Agentes antineoplásicos, inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL.

Código ATC: L01EA03

INDICACIONES

Niltara® está indicado para el tratamiento de:

- Pacientes adultos y pediátricos con leucemia mieloide crónica (LMC) cromosoma Filadelfia positivo, de reciente diagnóstico, en fase crónica,
- Pacientes adultos con LMC cromosoma Filadelfia positivo en fase crónica y en fase acelerada, con resistencia o intolerancia a un tratamiento previo, incluido imatinib. No se dispone de datos de eficacia en pacientes con LMC en crisis blástica,
- Pacientes pediátricos con LMC cromosoma Filadelfia positivo, en fase crónica, con resistencia o intolerancia a un tratamiento previo, incluido imatinib.

CARÁCTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES

Mecanismo de acción

Nilotinib es un inhibidor potente de la actividad de la tirosina quinasa ABL de la oncoproteína BCR-ABL tanto en las líneas celulares como en las células leucémicas primarias cromosoma Filadelfia positivo. La sustancia se une con alta afinidad al lugar de unión del ATP de tal manera que es un inhibidor potente del BCR-ABL de tipo germinal y mantiene la actividad frente a 32/33 formas mutantes de BCR-ABL resistentes a imatinib. Como consecuencia de esta actividad bioquímica, nilotinib inhibe de forma selectiva la proliferación e induce la apoptosis en líneas celulares y en células leucémicas primarias cromosoma Filadelfia positivo, de pacientes con LMC. En modelos de LMC en roedores, nilotinib como agente único reduce la carga del tumor y prolonga la supervivencia después de la administración oral.

Efectos farmacodinámicos

Nilotinib tiene poco o ningún efecto sobre la mayoría de las otras proteínas quinasas examinadas, incluyendo Src, excepto para las quinasas de los receptores PDGF, KIT y Ephin, a las que inhibe a concentraciones dentro del intervalo alcanzado tras la administración oral a las dosis terapéuticas recomendadas para el tratamiento de la LMC.

Farmacocinética

Absorción

Se alcanzaron concentraciones pico de nilotinib 3 horas después de la administración oral. La absorción de nilotinib después de la administración oral fue de aproximadamente el 30 %. No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta de nilotinib. Comparado con una solución oral (pH de 1,2 a 1,3), la biodisponibilidad relativa de nilotinib cápsulas es aproximadamente del 50 %. En voluntarios sanos, cuando nilotinib se administró junto con la comida aumentaron la $C_{máx}$ y el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) de nilotinib en un 112 % y un 82 %, respectivamente, en comparación a las condiciones de ayuno. La administración de nilotinib 30 minutos o 2 horas después de la comida aumentó la biodisponibilidad de nilotinib en un 29 % o un 15 %, respectivamente.

La absorción de nilotinib (biodisponibilidad relativa) puede reducirse en aproximadamente un 48 % y un 22 % en pacientes con gastrectomía total y gastrectomía parcial, respectivamente.

Distribución

La relación sangre-plasma de nilotinib es 0,71. La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 98 % en base a los experimentos *in vitro*.

Metabolismo

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

Eliminación

Tras una dosis única de nilotinib marcado radiactivamente en voluntarios sanos, más del 90 % de la dosis se eliminó dentro de los siguientes 7 días, principalmente por las heces (94 % de la dosis). Nilotinib inalterado supuso el 69 % de la dosis.

La vida media de eliminación aparente estimada a partir de la farmacocinética a dosis múltiples con dosis diarias fue de aproximadamente 17 horas. La variabilidad interpaciente en la farmacocinética de nilotinib fue de moderada a alta.

Población pediátrica

Tras la administración de nilotinib en pacientes pediátricos a 230 mg/m² dos veces al día, redondeada a la dosis de 50 mg más próxima (hasta una dosis única máxima de 400 mg) se han hallado concentraciones en estado estacionario y aclaramientos de nilotinib similares (dos veces) a las de pacientes adultos tratados con 400 mg dos veces al día. La exposición farmacocinética de nilotinib tras una dosis única o múltiple parece ser comparable entre pacientes pediátricos de 2 años a menores de 10 años y de 10 años a menores de 18 años.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe iniciarlo un médico con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de pacientes con LMC.

Posología

El tratamiento debe prolongarse mientras se observe beneficio o hasta toxicidad inaceptable.

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

Posología para pacientes adultos con LMC cromosoma Filadelfia positivo

La dosis recomendada es:

- 300 mg dos veces al día en pacientes con LMC de reciente diagnóstico en fase crónica,

- 400 mg dos veces al día en pacientes con LMC en fase crónica o fase acelerada con resistencia o intolerancia al tratamiento previo.

Posología para pacientes pediátricos con LMC cromosoma Filadelfia positivo

La dosis para pacientes pediátricos es individualizada y se basa en la superficie corporal (mg/m^2). La dosis recomendada de nilotinib es de $230 \text{ mg}/\text{m}^2$ dos veces al día, redondeada a la dosis de 50 mg más próxima (hasta una dosis única máxima de 400 mg) (ver la siguiente tabla). Para obtener la dosis deseada se pueden hacer diferentes combinaciones de distintas dosis de **Niltara®** cápsulas duras.

No hay experiencia del tratamiento de pacientes pediátricos menores de 2 años. No existen datos de pacientes pediátricos de reciente diagnóstico menores de 10 años y hay pocos datos de pacientes pediátricos menores de 6 años resistentes o intolerantes a imatinib.

Esquema de dosificación pediátrico de nilotinib $230 \text{ mg}/\text{m}^2$ dos veces al día	
Superficie corporal	Dosis en mg (dos veces al día)
Hasta $0,32 \text{ m}^2$	50
$0,33 - 0,54 \text{ m}^2$	100
$0,55 - 0,76 \text{ m}^2$	150
$0,77 - 0,97 \text{ m}^2$	200
$0,98 - 1,19 \text{ m}^2$	250
$1,20 - 1,41 \text{ m}^2$	300
$1,42 - 1,63 \text{ m}^2$	350
$\geq 1,64 \text{ m}^2$	400

Pacientes adultos con LMC en fase crónica cromosoma Filadelfia positivo que han sido tratados con nilotinib en primera línea y que han alcanzado una respuesta molecular profunda (RM4.5) mantenida

Se podría considerar la suspensión del tratamiento en los pacientes adultos elegidos con LMC en fase crónica cromosoma Filadelfia positivo que hayan estado en tratamiento con nilotinib 300 mg dos veces al día durante un mínimo de 3 años y con respuesta molecular profunda mantenida durante un mínimo de un año antes de la suspensión del tratamiento. La suspensión de nilotinib debe iniciarla un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con LMC.

En los pacientes elegidos que suspendan el tratamiento con nilotinib se deben monitorizar los niveles de transcritos de BCR-ABL y el recuento sanguíneo completo mensualmente durante un año, posteriormente, cada 6 semanas durante el segundo año y después, cada 12 semanas. La monitorización de los niveles de los transcritos BCR-ABL se debe realizar con una prueba cuantitativa de diagnóstico validada que mida los niveles de respuesta molecular en la Escala Internacional (EI) con una sensibilidad de al menos RM4.5 ($\text{BCR-ABL}/\text{ABL} \leq 0,0032 \% \text{ EI}$).

Los pacientes que durante la etapa libre de tratamiento pierdan la RM4 ($RM4 = BCR-ABL/ABL \leq 0,01 \% EI$) pero no la RMM ($RMM = BCR-ABL/ABL \leq 0,1 \% EI$), se les debe controlar los niveles de transcritos de BCR-ABL cada 2 semanas hasta que los niveles de BCR-ABL vuelvan a un rango entre RM4 y RM4.5. Los pacientes que mantienen los niveles de BCR-ABL entre RMM y RM4 durante un mínimo de 4 mediciones consecutivas pueden regresar al programa de control original.

Los pacientes que pierdan la RMM deben reiniciar el tratamiento en las 4 semanas posteriores a conocerse la pérdida de respuesta. El tratamiento con nilotinib se debe reiniciar a 300 mg dos veces al día o, si el paciente había reducido dosis antes de suspender el tratamiento, con una dosis reducida de 400 mg una vez al día. Se debe monitorizar los niveles de transcritos de BCR-ABL mensualmente a los pacientes que reinician el tratamiento con nilotinib hasta que se restablezca la RMM y posteriormente, cada 12 semanas.

Pacientes adultos con LMC en fase crónica cromosoma Filadelfia positivo que han alcanzado una respuesta molecular profunda (RM4.5) mantenida con nilotinib tras tratamiento previo con imatinib

Se puede considerar la suspensión del tratamiento en los pacientes adultos elegidos con LMC en fase crónica cromosoma Filadelfia positivo que hayan estado en tratamiento con nilotinib durante un mínimo de 3 años y con respuesta molecular profunda mantenida durante un mínimo de un año antes de la suspensión del tratamiento. La suspensión de nilotinib debe iniciarla un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con LMC.

En los pacientes elegidos que suspendan el tratamiento con nilotinib se debe monitorizar los niveles de transcritos de BCR-ABL y el recuento sanguíneo completo mensualmente durante un año, posteriormente, cada 6 semanas durante el segundo año y después, cada 12 semanas. La monitorización de los niveles de los transcritos BCR-ABL se debe realizar con una prueba cuantitativa de diagnóstico validada que mida los niveles de respuesta molecular en la Escala Internacional (EI) con una sensibilidad de al menos RM4.5 ($BCR-ABL/ABL \leq 0,0032 \% EI$).

Los pacientes que hayan confirmado la pérdida de RM4 ($RM4 = BCR-ABL/ABL \leq 0,01 \% EI$) durante la etapa libre de tratamiento (dos medidas consecutivas separadas al menos por 4 semanas, mostrando la pérdida de RM4) o la pérdida de respuesta molecular mayor ($RMM = BCR-ABL/ABL \leq 0,1 \% EI$) deben reiniciar el tratamiento en las 4 semanas posteriores a conocerse la pérdida de respuesta. El tratamiento con nilotinib se debe reiniciar con 300 mg o 400 mg dos veces al día. Se debe monitorizar los niveles de transcritos de BCR-ABL mensualmente a los pacientes que reinician el tratamiento con nilotinib hasta que se restablezca la respuesta molecular mayor previa o la RM4 y posteriormente, cada 12 semanas.

Ajustes o modificaciones de la dosis

Puede ser necesario una interrupción temporal y/o una reducción de la dosis de nilotinib por toxicidades hematológicas (neutropenia, trombocitopenia) que no estén relacionadas con la leucemia de base.

Ajuste de dosis por neutropenia y trombocitopenia		
<p>Pacientes adultos con LMC de reciente 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 dos veces al día.</p>	<p>RAN* < 1,0 x 10⁹/l y/o recuento de plaquetas < 50 x 10⁹/l</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. se debe interrumpir el tratamiento con nilotinib y controlar los hemogramas 2. se debe reanudar el tratamiento a las 2 semanas a la dosis previa cuando el RAN > 1,0 x 10⁹/l y/o el recuento de plaquetas > 50 x 10⁹/l. 3. si el hemograma se mantiene bajo, puede necesitarse una disminución de la dosis a 400 mg una vez al día.
<p>Pacientes adultos con LMC en fase acelerada resistente o intolerante a 400 mg imatinib dos veces al día</p>	<p>RAN* < 0,5 x 10⁹/l y/o recuento de plaquetas < 10 x 10⁹/l</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. se debe interrumpir el tratamiento con nilotinib y controlar los hemogramas 2. se debe reanudar el tratamiento a las 2 semanas a la dosis previa cuando el RAN > 1,0 x 10⁹/l y/o el recuento de plaquetas > 20 x 10⁹/l. 3. si el hemograma se mantiene bajo, puede necesitarse una disminución de la dosis a 400 mg una vez al día.
<p>Pacientes pediátricos con LMC de reciente diagnóstico en fase crónica a 230 mg/m² dos veces al día y con LMC en fase crónica resistente o intolerante a imatinib a 230 mg/m² dos veces al día</p>	<p>RAN* < 1,0 x 10⁹/l y/o recuento de plaquetas < 50 x 10⁹/l</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. se debe interrumpir el tratamiento con nilotinib y controlar los hemogramas 2. se debe reanudar el tratamiento a las 2 semanas a la dosis previa cuando el RAN > 1,5 x 10⁹/l y/o el recuento de plaquetas > 75 x 10⁹/l. 3. si el hemograma se mantiene bajo, puede necesitarse una disminución de la dosis a 230 mg/m² una vez al día. 4. si a pesar de la disminución de la dosis se mantiene el problema,

	interrumpir el tratamiento.
--	-----------------------------

* RAN = recuento absoluto de neutrófilos

Si se desarrolla toxicidad no hematológica clínicamente significativa, moderada o grave, el tratamiento se debe interrumpir, y se debe vigilar a los pacientes y tratarlos en consecuencia. Cuando la toxicidad se haya resuelto puede reanudarse el tratamiento con dosis de 400 mg una vez al día en adultos y con dosis de 230 mg/m² una vez al día en pacientes pediátricos, si la dosis anterior era 300 mg dos veces al día en pacientes con LMC de reciente diagnóstico en fase crónica o de 400 mg dos veces al día en pacientes con LMC en fase crónica y fase acelerada resistentes o intolerantes a imatinib o de 230 mg/m² dos veces al día en pacientes pediátricos. Si la dosis anterior era 400 mg una vez al día en adultos o de 230 mg/m² una vez al día en pacientes pediátricos, el tratamiento debe suspenderse. Si se considera clínicamente adecuado, deberá considerarse el escalado de la dosis a la dosis inicial de 300 mg dos veces al día en pacientes adultos con LMC de reciente diagnóstico en fase crónica o a 400 mg dos veces al día en pacientes adultos con LMC en fase crónica o acelerada resistentes o intolerantes a imatinib o a 230 mg/m² dos veces al día en pacientes pediátricos.

Aumento de la lipasa sérica

Para elevaciones de lipasa sérica de grado 3-4, deberá reducirse la dosis en pacientes adultos a 400 mg una vez al día o bien interrumpir el tratamiento. En pacientes pediátricos, debe interrumpirse el tratamiento hasta que el evento sea de Grado ≤ 1 . Por tanto, si la dosis anterior fuera de 230 mg/m² dos veces al día, puede reanudarse a 230 mg/m² una vez al día. Si la dosis anterior fuera de 230 mg/m² una vez al día, el tratamiento debe suspenderse. El nivel de lipasa sérica deberá controlarse mensualmente o según esté indicado clínicamente.

Aumento de la bilirrubina y las transaminasas hepáticas

Para elevaciones de bilirrubina y transaminasas hepáticas de grado 3-4 en pacientes adultos, deberá reducirse la dosis a 400 mg una vez al día o bien interrumpir el tratamiento. Para elevaciones de bilirrubina de Grado ≥ 2 o de transaminasas hepáticas de Grado ≥ 3 en pacientes pediátricos, se debe interrumpir el tratamiento hasta que el evento sea de Grado ≤ 1 . Por tanto, si la dosis anterior fuera de 230 mg/m² dos veces al día, puede reanudarse a 230 mg/m² una vez al día. Si la dosis anterior fuera de 230 mg/m² una vez al día y la recuperación a Grado ≤ 1 tardara más de 28 días, el tratamiento debe suspenderse. Los niveles de bilirrubina y de transaminasas hepáticas deberán controlarse mensualmente o según esté indicado clínicamente.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Aproximadamente el 12 % de los individuos del ensayo de Fase III en pacientes con LMC de reciente diagnóstico en fase crónica y aproximadamente el 30 % de los individuos del ensayo de Fase II en pacientes con LMC resistentes o intolerantes a imatinib en fase crónica y fase acelerada tenían 65 años o más. No se observaron diferencias importantes respecto a la seguridad y eficacia en pacientes de ≥ 65 años de edad comparadas con adultos de entre 18 y 65 años.

Insuficiencia renal

No se han realizado ensayos clínicos en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia renal no se espera una disminución en el aclaramiento corporal total, puesto que nilotinib y sus metabolitos no se excretan por vía renal.

Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática tiene un efecto moderado sobre la farmacocinética de nilotinib. No se considera necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, los pacientes con insuficiencia hepática deberán tratarse con precaución.

Trastornos cardiacos

En los ensayos clínicos, se excluyeron pacientes con enfermedad cardiaca significativa o no controlada (p.ej. infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardiaca congestiva, angina inestable o bradicardia clínicamente significativa). Deberá utilizarse con precaución en pacientes con alteraciones cardiacas relevantes.

Se han notificado aumentos en los niveles de colesterol plasmático total con el tratamiento con nilotinib. Se debe determinar el perfil lipídico antes de iniciar el tratamiento con nilotinib, evaluar en el mes 3 y 6 después de iniciar el tratamiento y al menos anualmente durante el tratamiento crónico.

Se han notificado aumentos en los niveles de glucosa en sangre con el tratamiento con nilotinib. Se deben evaluar los niveles de glucosa en sangre antes de iniciar el tratamiento con nilotinib y monitorizar durante el tratamiento.

Población pediátrica

Se ha establecido la seguridad y la eficacia de nilotinib en pacientes pediátricos de 2 años a menores de 18 años con LMC cromosoma Filadelfia positivo en fase crónica. No existe experiencia en pacientes pediátricos de menos de 2 años o en pacientes pediátricos con LMC en fase acelerada o crisis blástica. No existen datos de pacientes pediátricos de reciente diagnóstico por debajo de 10 años y hay pocos datos de pacientes pediátricos de menos de 6 años con resistencia o intolerancia a imatinib.

Forma de administración

Niltara® debe tomarse dos veces al día con aproximadamente 12 horas entre las dos administraciones y no debe tomarse junto con la comida. Las cápsulas duras deben tragarse enteras, con agua. No se debe ingerir alimentos durante las dos horas previas a la administración de la dosis ni durante, al menos, una hora después.

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

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Mielosupresión

El tratamiento con nilotinib se ha asociado a trombocitopenia, neutropenia y anemia (Grado 3 y 4 según el *Common Toxicity Criteria* del *National Cancer Institute*). Se produce con más frecuencia en pacientes con LMC resistentes o intolerantes a imatinib, en particular en pacientes con LMC en fase acelerada. Deberán realizarse hemogramas completos cada dos semanas durante los 2 primeros meses y posteriormente cada mes o con la frecuencia indicada clínicamente. En general, la mielosupresión fue reversible y normalmente se controló suspendiendo la administración de nilotinib de forma temporal o con una reducción de la dosis.

Prolongación del QT

Se ha observado que nilotinib prolonga la repolarización cardiaca ventricular de forma dependiente de la concentración, medida por el intervalo QT del ECG en pacientes adultos y pediátricos.

En un ensayo de Fase III en pacientes con LMC en fase crónica de reciente diagnóstico que recibieron 300 mg de nilotinib dos veces al día, el cambio en el tiempo medio del intervalo QTcF respecto al valor basal en el estado estacionario fue de 6 ms. Ningún paciente presentó un QTcF > 480 ms. No se observaron episodios de *Torsade de Pointes*.

En un ensayo de Fase II en pacientes con LMC en fase crónica y acelerada resistentes e intolerantes a imatinib, que recibieron 400 mg de nilotinib dos veces al día, el cambio en el tiempo medio del intervalo QTcF respecto al valor basal en el estado estacionario fue de 5 y 8 ms, respectivamente. Se observó un QTcF de > 500 ms en < 1 % de estos pacientes. No se observaron episodios de *Torsade de Pointes* en los ensayos clínicos.

En un ensayo con voluntarios sanos con exposiciones que fueron comparables a las observadas en pacientes, la media de tiempo del cambio del valor de QTcF respecto al valor basal fue de 7 ms (IC \pm 4 ms). Ningún individuo presentó un valor de QTcF > 450 ms. Además, no

se observaron arritmias clínicamente relevantes durante la realización del ensayo. En particular, no se observaron episodios de *Torsade de Pointes* (transitorios o sostenidos).

Puede producirse una prolongación significativa del intervalo QT cuando se administra nilotinib de forma no adecuada con inhibidores potentes de CYP3A4, con fármacos con una capacidad conocida de prolongar el intervalo QT y/o con comida. La presencia de hipopotasemia e hipomagnesemia pueden incrementar este efecto. La prolongación del intervalo QT puede exponer a los pacientes a un riesgo mortal.

Nilotinib debe utilizarse con precaución en pacientes que presentan o que tienen un riesgo importante de desarrollar una prolongación del intervalo QTc, tales como:

- ✓ con prolongación de QT largo congénita.
- ✓ con enfermedad cardíaca significativa o no controlada, incluyendo infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardiaca congestiva, angina inestable o bradicardia clínicamente significativa.
- ✓ en tratamiento con fármacos antiarrítmicos u otras sustancias que puedan provocar una prolongación del intervalo QTc.

Se recomienda un control cuidadoso del efecto sobre el intervalo QTc y realizar un ECG basal antes de iniciar el tratamiento con nilotinib y según esté clínicamente indicado. La hipopotasemia o hipomagnesemia deberán corregirse antes de la administración de **Niltara®** y deberán controlarse periódicamente durante el tratamiento.

Muerte súbita

Se han notificado casos poco frecuentes (0,1 a 1 %) de muertes súbitas en pacientes con LMC en fase crónica o fase acelerada resistentes o intolerantes a imatinib que tienen antecedentes de enfermedad cardiaca o factores de riesgo cardiaco significativos. También se hallaban presentes frecuentemente co-morbilidades además del proceso maligno de base, así como medicamentos concomitantes. Las alteraciones de la repolarización ventricular pueden ser factores contributivos. No se han notificado casos de muerte súbita en el ensayo de Fase III en pacientes con LMC en fase crónica de reciente diagnóstico.

Retención de líquidos y edema

Se observaron con poca frecuencia (0,1 a 1 %) formas graves de retención de líquidos relacionadas con el medicamento tales como derrame pleural, edema pulmonar y derrame pericárdico en un ensayo de Fase III en pacientes con LMC de reciente diagnóstico. Se observaron acontecimientos similares en informes pos-comercialización. El aumento rápido e inesperado del peso se debe investigar cuidadosamente. Si aparecen signos de retención grave de líquidos durante el tratamiento

con nilotinib, se debe evaluar la etiología y tratar a los pacientes en consecuencia.

Acontecimientos cardiovasculares

Se notificaron acontecimientos cardiovasculares en un ensayo de Fase III aleatorizado en pacientes con LMC de reciente diagnóstico y se observaron en informes pos-comercialización. En este ensayo clínico con una mediana de tiempo en tratamiento de 60,5 meses, los acontecimientos cardiovasculares de grado 3-4 incluyeron: enfermedad arterial oclusiva periférica (1,4 % y 1,1 % con 300 mg y 400 mg de nilotinib dos veces al día, respectivamente), cardiopatía isquémica (2,2 % y 6,1 % con 300 mg y 400 mg de nilotinib dos veces al día, respectivamente) y acontecimientos isquémicos cerebrovasculares (1,1 % y 2,2 % con 300 mg y 400 mg de nilotinib dos veces al día, respectivamente). Se debe advertir a los pacientes que busquen atención médica inmediata si experimentan signos o síntomas agudos de acontecimientos cardiovasculares. Se debe evaluar el estado cardiovascular de los pacientes y monitorizar y controlar activamente los factores de riesgo cardiovasculares durante el tratamiento con nilotinib de acuerdo con las guías generales. Se debe prescribir el tratamiento apropiado para controlar los factores de riesgo cardiovasculares.

Reactivación del virus de la hepatitis B

Se han producido reactivaciones de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus después de que los pacientes hayan recibido inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. En algunos casos se produjo insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que dio lugar a un trasplante de hígado o a un desenlace mortal.

Los pacientes se deben someter a pruebas para detectar la infección por VHB antes de comenzar el tratamiento con nilotinib. Se debe consultar a expertos en enfermedades hepáticas y en el tratamiento de la hepatitis B antes de comenzar el tratamiento en pacientes con una serología positiva para hepatitis B (incluyendo a los pacientes con enfermedad activa) y pacientes que den un resultado positivo en una prueba de infección por VHB durante el tratamiento. Los portadores del VHB que necesiten tratamiento con nilotinib se deben someter a una estrecha monitorización para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB a lo largo de todo el tratamiento y durante varios meses después de finalizar el tratamiento.

Monitorización especial de pacientes adultos con LMC en fase crónica que han alcanzado una respuesta molecular profunda

Elegibilidad para la suspensión del tratamiento

Los pacientes elegidos que hayan confirmado la expresión de los transcritos BCR-ABL típicos, e13a2/b2a2 o e14a2/b3a2, pueden ser considerados para la suspensión del tratamiento. Los pacientes deben tener transcritos de BCR-ABL típicos que permitan la cuantificación de

BCR-ABL, la evaluación de la profundidad de la respuesta molecular y la determinación de una posible pérdida de respuesta molecular después de la interrupción del tratamiento con nilotinib.

Monitorización de los pacientes que han suspendido el tratamiento

La monitorización frecuente de los niveles de transcritos de BCR-ABL en los pacientes elegidos para la suspensión del tratamiento se debe realizar con una prueba de diagnóstico cuantitativa validada que mida los niveles de respuesta molecular con una sensibilidad de al menos RM4.5 (BCR-ABL/ABL \leq 0,0032 % EI). Los niveles de transcritos de BCR-ABL deben ser evaluados antes y durante la suspensión del tratamiento.

La pérdida de respuesta molecular mayor (RMM = BCR-ABL/ABL \leq 0,1 % EI) en pacientes con LMC que recibieron nilotinib como primera o segunda línea de tratamiento, o la pérdida confirmada de RM4 (dos medidas consecutivas separadas al menos por 4 semanas, mostrando una pérdida de RM4 (RM4 = BCR-ABL/ABL \leq 0,01 % EI) en pacientes con LMC que recibieron nilotinib como segunda línea de tratamiento llevarían a reiniciar el tratamiento en las 4 semanas posteriores a conocer la pérdida de respuesta. La recaída molecular puede ocurrir durante la etapa libre de tratamiento y aún no se disponen de datos a largo plazo. Por ello, para detectar posibles pérdidas de respuesta es muy importante realizar una monitorización frecuente de los niveles de transcritos BCR-ABL y un recuento sanguíneo completo. En los pacientes que no hayan logrado una RMM después de tres meses desde el reinicio del tratamiento, se debe realizar una prueba de mutación del dominio quinasa de BCR-ABL.

Pruebas de laboratorio y controles

Lípidos en sangre

En un ensayo de Fase III en pacientes con LMC de reciente diagnóstico, el 1,1 % de los pacientes tratados con 400 mg de nilotinib dos veces al día mostraron un aumento del colesterol total de Grado 3-4; sin embargo, no se observaron elevaciones de Grado 3-4 en el grupo de dosis de 300 mg dos veces al día. Se recomienda determinar los perfiles lipídicos antes de iniciar el tratamiento con nilotinib, evaluarlos en el mes 3 y 6 después de iniciar el tratamiento y al menos anualmente durante el tratamiento crónico. Si se necesita un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (agente hipolipemiente), ver la sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción" antes de iniciar el tratamiento puesto que algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa también se metabolizan por la vía de CYP3A4.

Glucosa en sangre

En un ensayo de Fase III en pacientes con LMC de reciente diagnóstico, el 6,9 % y el 7,2 % de los pacientes tratados con 400 mg de nilotinib y 300 mg de nilotinib dos veces al día, respectivamente, mostraron un aumento de la glucosa en sangre de Grado 3-4. Se recomienda evaluar los niveles de glucosa antes de iniciar el tratamiento con **Niltara®** y

controlarlos durante el tratamiento, según esté clínicamente indicado. Si los resultados de las pruebas justifican el tratamiento, los médicos deben seguir sus estándares de práctica locales y las guías de tratamiento.

Interacciones con otros medicamentos

Debe evitarse la administración de **Niltara®** con agentes que son inhibidores potentes de CYP3A4 (incluyendo, aunque no de manera exclusiva, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, ritonavir). En caso de que se requiera el tratamiento con alguno de estos fármacos, se recomienda interrumpir el tratamiento con nilotinib, si es posible. Si no es posible la interrupción temporal del tratamiento, deberá realizarse un control estricto del paciente para la prolongación del intervalo QT.

El uso concomitante de nilotinib con medicamentos que son inductores potentes del CYP3A4 (p.ej. fenitoína, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital y hierba de San Juan) es probable que reduzca la exposición a nilotinib en un grado clínicamente relevante. Por lo tanto, en pacientes que reciben tratamiento con nilotinib, deberán elegirse agentes terapéuticos alternativos con menor potencial de inducción de CYP3A4.

Efecto de los alimentos

La biodisponibilidad de nilotinib aumenta con los alimentos. **Niltara®** no se debe tomar junto con la comida, sino que se debe tomar 2 horas después de una comida. No se debe ingerir ningún alimento durante al menos una hora después de tomar el medicamento. Debe evitarse tomar jugo de pomelo y otros alimentos que se sabe que son inhibidores de CYP3A4. Para pacientes que no puedan tragar las cápsulas duras, el contenido de cada cápsula dura puede dispersarse en una cucharadita de compota de manzana y debe tomarse inmediatamente. No debe utilizarse más de una cucharadita de compota de manzana ni otro alimento aparte de la compota de manzana.

Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática tiene un efecto moderado sobre la farmacocinética de nilotinib. La administración de una dosis única de 200 mg de nilotinib provocó aumentos del AUC de 35 %, 35 % y 19 % en individuos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación a un grupo control de individuos con función hepática normal. La $C_{máx}$ prevista del estado estacionario de nilotinib mostró un aumento de 29 %, 18 % y 22 %, respectivamente. Los ensayos clínicos han excluido pacientes con alanina transaminasa (ALT) y/o aspartato transaminasa (AST) > 2,5 veces (o > 5, si está relacionado con la enfermedad) al límite superior del intervalo normal y/o bilirrubina total > 1,5 veces al límite superior del intervalo normal. El metabolismo de nilotinib es principalmente hepático. Por lo tanto, los pacientes con insuficiencia hepática podrían presentar un aumento de la exposición a nilotinib y deberán tratarse con precaución.

Lipasa sérica

Se han observado elevaciones de la lipasa sérica. Se recomienda precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis. En caso de que las elevaciones de la lipasa estén acompañadas por síntomas abdominales, deberá interrumpirse el tratamiento con nilotinib y deberán considerarse medidas diagnósticas adecuadas para excluir la presencia de pancreatitis.

Gastrectomía total

La biodisponibilidad de nilotinib puede reducirse en pacientes con gastrectomía total. Debe considerarse un seguimiento más frecuente de estos pacientes.

Síndrome de lisis tumoral

Antes de iniciar el tratamiento con nilotinib, se recomienda la corrección de la deshidratación clínicamente significativa y el tratamiento de los niveles altos de ácido úrico, debido a la posible aparición del síndrome de lisis tumoral (SLT).

Lactosa

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

Población pediátrica

Se han observado anomalías de leves a moderadas en las analíticas de elevaciones transitorias de aminotransferasas y de la bilirrubina total en niños, con una frecuencia mayor que en adultos, lo que indica que hay mayor riesgo de toxicidad hepática en la población pediátrica. La función hepática (niveles de bilirrubina y de transaminasas hepáticas) debe ser controlada mensualmente o bien, como esté clínicamente indicado. Las elevaciones de bilirrubina y de transaminasas hepáticas se pueden manejar interrumpiendo temporalmente nilotinib, reduciendo la dosis o bien, suspendiendo el tratamiento con nilotinib.

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Niltara® se puede administrar en combinación con factores de crecimiento hematopoyético como eritropoyetina o factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF), si está indicado clínicamente. Se

puede administrar con hidroxiurea o anagrelida si está clínicamente indicado.

Nilotinib se metaboliza principalmente en el hígado con CYP3A4, siendo el mayor metabolizador oxidativo esperado, y nilotinib también es un sustrato de la glicoproteína-P (gp-P), una bomba de eflujo de múltiples fármacos. Por lo tanto, la absorción y subsiguiente eliminación de nilotinib absorbido sistémicamente, pueden verse influenciadas por sustancias que afecten a CYP3A4 y/o a gp-P.

Sustancias que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de nilotinib

La administración conjunta de nilotinib con imatinib (un sustrato e inhibidor de gp-P y de CYP3A4), mostró un ligero efecto inhibitor sobre CYP3A4 y/o gp-P. El AUC de imatinib aumentó entre el 18 % y el 39 %, y el AUC de nilotinib aumentó entre el 18 % y el 40 %. Es poco probable que estos cambios sean clínicamente importantes.

La exposición a nilotinib en sujetos sanos aumentó 3 veces cuando se administró concomitantemente con ketoconazol, un inhibidor potente de CYP3A4. Por lo tanto, deberá evitarse el tratamiento concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4, incluyendo ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, claritromicina y telitromicina. También podría esperarse un aumento en la exposición a nilotinib con inhibidores moderados de CYP3A4. Deberán considerarse medicamentos concomitantes alternativos sin inhibición o con una mínima inhibición de CYP3A4.

Sustancias que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de nilotinib

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

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

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

En un estudio con sujetos sanos, no se observó ningún cambio significativo en la farmacocinética de nilotinib cuando se administró una

dosis única de 400 mg de nilotinib 10 horas después y 2 horas antes de famotidina. Por lo tanto, cuando es necesario el uso concomitante de un bloqueador H₂, se puede administrar aproximadamente 10 horas antes y aproximadamente 2 horas después de la dosis de nilotinib.

En el mismo estudio anterior, la administración de un antiácido (hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio/simeticona) 2 horas antes o después de una dosis única de 400 mg de nilotinib tampoco alteró la farmacocinética de nilotinib. Por lo tanto, si es necesario, se puede administrar un antiácido aproximadamente 2 horas antes o aproximadamente 2 horas después de la dosis de nilotinib.

Sustancias cuya concentración plasmática puede verse alterada por nilotinib

In vitro, nilotinib es un inhibidor relativamente potente de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 y UGT1A1, con un valor K_i inferior para CYP2C9 (K_i = 0,13 microM).

Un estudio de interacción fármaco-fármaco de dosis única en voluntarios sanos con 25 mg de warfarina, un sustrato sensible a CYP2C9 y 800 mg de nilotinib, no dio como resultado ningún cambio en los parámetros farmacocinéticos o farmacodinámicos de la warfarina, medidos como tiempo de protrombina (PT) e índice normalizado internacional (INR o RIN). No existen datos en estado estacionario. Este estudio sugiere que una interacción fármaco-fármaco clínicamente significativa entre nilotinib y warfarina es menos probable hasta una dosis de 25 mg de warfarina. Debido a la falta de datos en estado estacionario, se recomienda el control de los marcadores farmacodinámicos de la warfarina (INR o PT) tras el inicio del tratamiento con nilotinib (como mínimo durante las 2 primeras semanas).

En pacientes con LMC, la administración de 400 mg de nilotinib dos veces al día durante 12 días aumentó la exposición sistémica (AUC y C_{máx}) de midazolam oral (un sustrato del CYP3A4) 2,6 y 2,0 veces, respectivamente. Nilotinib es un inhibidor moderado del CYP3A4. Como resultado, la exposición sistémica de otros medicamentos metabolizados principalmente por el CYP3A4 (p.ej. algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa) puede verse aumentada cuando se administren en forma concurrente con nilotinib. Una monitorización apropiada y un ajuste de dosis pueden ser necesarios para medicamentos que son sustratos del CYP3A4 y que tienen un estrecho margen terapéutico (incluyendo, pero no limitado a alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, sirolimus y tacrolimus) cuando se administran concomitantemente con nilotinib.

La combinación de nilotinib con aquellas estatinas que se eliminan principalmente por CYP3A4, podría aumentar el potencial de las estatinas de provocar miopatía, incluida la rabdomiólisis.

Medicamentos antiarrítmicos y otras sustancias que pueden prolongar el intervalo QT

Nilotinib debe utilizarse con precaución en pacientes que tienen o pueden desarrollar una prolongación del intervalo QT, incluyendo aquellos pacientes en tratamiento con medicamentos antiarrítmicos como amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina y sotalol y otros medicamentos que pueden causar una prolongación del intervalo QT como cloroquina, halofantrina, claritromicina, haloperidol, metadona y moxifloxacina.

Interacciones con alimentos

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

Población pediátrica

Solo se han realizado estudios de interacción en adultos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticonceptivos

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos altamente efectivos durante el tratamiento con nilotinib y hasta dos semanas después de finalizar el tratamiento.

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de nilotinib en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. **Niltara®** no debería utilizarse durante el embarazo excepto si la situación clínica de la mujer requiere tratamiento con nilotinib. Si se utiliza durante el embarazo, la paciente debe estar informada del posible riesgo sobre el feto.

Si una mujer en tratamiento con nilotinib está considerando quedarse embarazada, se puede considerar la suspensión del tratamiento siguiendo los criterios de elegibilidad de suspensión del tratamiento. Hay datos limitados de embarazos en pacientes mientras se intenta la remisión libre de tratamiento (RLT). Si se planea el embarazo durante la fase de RLT, se ha de informar a la paciente de la posibilidad de tener que reiniciar el tratamiento con nilotinib durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si nilotinib se excreta en la leche materna. Los datos toxicológicos disponibles en animales muestran que nilotinib se excreta en la leche. Debido a que no se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes, durante el tratamiento con **Niltara®** y hasta las 2 semanas siguientes a la última dosis, las mujeres no deben amamantar.

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Nilotinib no tiene influencia en la capacidad para conducir o utilizar maquinaria o es insignificante. Sin embargo, se recomienda que los pacientes que sufran mareos, fatiga, alteraciones de la vista u otros efectos adversos con un posible impacto sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas de forma segura, deberán abstenerse de realizar estas actividades mientras se mantengan estos efectos adversos.

Datos preclínicos de seguridad

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

Estudios de farmacología de seguridad

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

Estudios de toxicidad a dosis repetidas

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

Estudios de genotoxicidad

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

Estudios de carcinogenicidad

En el estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas, el órgano diana más importante para lesiones no neoplásicas fue el útero (dilatación, ectasia vascular, hiperplasia celular endotelial, inflamación y/o hiperplasia epitelial). No se encontró evidencia de carcinogenicidad tras la administración de nilotinib a 5, 15 y 40 mg/kg/día. La exposición (en términos de AUC) a la dosis más alta representó aproximadamente de 2 a 3 veces la exposición diaria humana a nilotinib en el estado estacionario (en base a la AUC) a la dosis de 800 mg/día.

En el estudio Tg.rasH2 de 26 semanas sobre carcinogenicidad en ratones, en los que se administró 30, 100 y 300 mg/kg/día de nilotinib, se detectaron papilomas cutáneos/carcinomas a 300 mg/kg, lo que representa aproximadamente de 30 a 40 veces (en términos de AUC) la dosis máxima aprobada en humanos de 800 mg/día (administrada como 400 mg dos veces al día). El Nivel de Efecto-No-Observado para las lesiones neoplásicas de piel fue de 100 mg/kg/día, lo que representa aproximadamente de 10 a 20 veces la dosis máxima aprobada en humanos de 800 mg/día (administrada como 400 mg dos veces al día). Los principales órganos afectados de lesiones no neoplásicas fueron la piel (hiperplasia epidérmica), el crecimiento de los dientes (degeneración/atrofia del órgano del esmalte de los incisivos superiores y la inflamación de la encía/epitelio odontogénico de los incisivos) y el timo (aumento de la incidencia y/o la gravedad de la disminución de los linfocitos).

Estudios de toxicidad para la reproducción y la fertilidad

Nilotinib no indujo teratogenicidad, pero mostró embrio y fetotoxicidad a dosis que también mostraron toxicidad materna. Se observó un aumento en las pérdidas post implantación en estudios de fertilidad, con tratamiento en machos y hembras, y en el estudio de embriotoxicidad, con tratamiento de hembras. En los estudios de embriotoxicidad se observó letalidad embriológica y efectos fetales (principalmente disminución del peso fetal, fusión prematura de los huesos faciales (fusión huesos maxilar superior/cigomático) cambios viscerales y esqueléticos) en ratas y un aumento de la resorción de fetos y modificaciones esqueléticas en conejos. En un estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas, la exposición materna a nilotinib causó una reducción en el peso corporal de las crías con cambios asociados en los parámetros de desarrollo físico, así como una reducción en los índices de apareamiento y fertilidad de las crías. La exposición a nilotinib en hembras a Niveles de No Observación de Efectos Adversos fue generalmente menor o igual a la de los humanos a dosis de 800 mg/día.

No se observaron efectos sobre el recuento/movilidad espermática ni sobre la fertilidad en ratas macho o hembra hasta la dosis más alta probada, aproximadamente 5 veces la dosis recomendada en humanos.

Estudios en animales jóvenes

En un estudio de desarrollo juvenil, se administró nilotinib por vía oral mediante una sonda a ratas jóvenes desde la primera semana post parto hasta que eran adultos jóvenes (día 70 post parto) a dosis de 2, 6 y 20 mg/kg/día. Además de los parámetros estándar del estudio, se llevaron a cabo evaluaciones de elementos de referencia del desarrollo, efectos sobre el SNC, el apareamiento y la fertilidad. En base a una reducción del peso corporal en ambos géneros y un retraso en la separación prepucial en machos (que puede asociarse con una reducción del peso), el Nivel Sin Efectos Observados en ratas jóvenes se consideró que era 6 mg/kg/día. Los animales jóvenes no mostraron una sensibilidad aumentada a nilotinib comparado con los adultos. Además, el perfil de toxicidad en ratas jóvenes fue comparable al observado en ratas adultas.

Estudios de fototoxicidad

Se observó que nilotinib absorbe la luz en el rango de UV-B y UV-A, se distribuye en la piel y muestra un potencial fototóxico *in vitro*, pero no se observaron efectos *in vivo*. Por lo tanto, se considera que el riesgo de que nilotinib cause fotosensibilidad en los pacientes es bajo.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

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

El perfil de seguridad de nilotinib es consistente en todas las indicaciones. Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia ≥ 15 %) de los datos de seguridad agrupados fueron: erupción cutánea (26,4 %), infección del tracto respiratorio superior (incluidas faringitis, nasofaringitis, rinitis) (24,8 %), dolor de cabeza (21,9 %), hiperbilirrubinemia (incluida sangre aumento de bilirrubina) (18,6 %), artralgia (15,8 %), fatiga (15,4 %), náuseas (16,8 %), prurito (16,7 %) y trombocitopenia (16,4 %).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas de los estudios clínicos e informes pos-autorización se enumeran en la siguiente tabla de acuerdo con la

clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Cada categoría de frecuencia se define según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Reacciones adversas		
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infecciones de las vías altas (incluye faringitis, nasofaringitis y rinitis)
	Frecuentes	Foliculitis, bronquitis, candidiasis (incluyendo la candidiasis oral), neumonía, gastroenteritis, infección del tracto urinario
	Poco frecuentes	Infección por el virus del herpes, absceso anal, candidiasis (infección por cándida), furúnculo, sepsis, absceso subcutáneo, pie de atleta
	Raras	Reactivación del virus de la hepatitis B
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	Poco frecuentes	Papiloma de 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, pancitopenia, linfopenia, pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad
Trastornos endocrinos	Muy frecuentes	Retraso del crecimiento
	Frecuentes	Hipotiroidismo
	Poco frecuentes	Hipertiroidismo
	Raras	Hiperparatiroidismo secundario, tiroiditis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Desequilibrio electrolítico (incluyendo: hipomagnesemia, hiperpotasemia, hipopotasemia, hiponatremia, hipocalcemia, hipercalcemia, hiperfosfatemia), diabetes mellitus, hiperglucemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, disminución del apetito, gota, hiperuricemia, hipofosfatemia (incluyendo disminución del fósforo en sangre)

	Poco frecuentes	Deshidratación, aumento del apetito, dislipidemia, hipoglucemia
	Raras	Alteraciones del apetito, síndrome de lisis tumoral
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Depresión, insomnio, ansiedad
	Poco frecuentes	Amnesia, estado confusional, desorientación
	Raras	Disforia
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Dolor de cabeza
	Frecuentes	Mareo, hipoestesia, parestesia, migraña
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular, hemorragia intracraneal/cerebral, ictus isquémico, ataque isquémico transitorio, infarto cerebral, pérdida de conciencia (incluyendo síncope), temblor, trastornos de la atención, hiperestesia, disestesia, letargia, neuropatía periférica, síndrome de las piernas inquietas, parálisis facial
	Raras	Estenosis de la arteria basilar, edema cerebral, neuritis óptica
Trastornos oculares	Frecuentes	Conjuntivitis, sequedad ocular (incluyendo xeroftalmia), irritación ocular, hiperemia (escleral, conjuntival, ocular), visión borrosa
	Poco frecuentes	Alteración visual, hemorragia conjuntival, disminución de la agudeza visual, edema palpebral, blefaritis, fopsia, conjuntivitis alérgica, diplopía, hemorragia ocular, dolor ocular, prurito ocular, hinchazón de los ojos, enfermedad de la superficie ocular, edema peri orbitario, fotofobia
	Raras	Corioretinopatía, papiloedema
Trastornos del laberinto y del oído	Frecuentes	Vértigo, dolor de oído, tinnitus
	Poco frecuentes	Trastornos de la audición (hipoacusia)
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Angina de pecho, arritmia (incluyendo bloqueo auriculoventricular, aleteo auricular, extrasístoles ventriculares, taquicardia, fibrilación auricular, bradicardia), palpitaciones QT prolongado en el ECG, enfermedad de la arteria coronaria
	Poco frecuentes	Infarto de miocardio, soplo cardiaco, derrame pericárdico, insuficiencia cardiaca, disfunción diastólica, bloqueo de rama izquierda, pericarditis
	Raras	Cianosis, disminución de la fracción

		de eyección
	Frecuencia no conocida	Disfunción ventricular
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión, sofocos, enfermedad arterial periférica oclusiva
	Poco frecuentes	Crisis hipertensiva, claudicación intermitente, estenosis arterial periférica, hematoma, arteriosclerosis, hipotensión, trombosis
	Raras	Shock hemorrágico
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Tos
	Frecuentes	Disnea, disnea por esfuerzo, epistaxis, dolor orofaríngeo
	Poco frecuentes	Edema pulmonar, derrame pleural, enfermedad pulmonar intersticial, dolor pleural, pleuresía, irritación de la garganta, disfonía, hipertensión pulmonar, sibilancia
	Raras	Dolor faríngeolaringeo
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas, dolor en la parte superior del abdomen, estreñimiento, diarrea, vómitos
	Frecuentes	Pancreatitis, molestias abdominales, distensión abdominal, flatulencia, dolor abdominal, dispepsia, gastritis, reflujo gastroesofágico, hemorroides, estomatitis
	Poco frecuentes	Hemorragia gastrointestinal, melena, úlceras en la boca, dolor esofágico, boca seca, sensibilidad en los dientes (dientes con hiperestesia), disgeusia, enterocolitis, úlcera gástrica, gingivitis, hernia de hiato, hemorragia rectal.
	Raras	Perforación de úlcera gastrointestinal, hematemesis, úlcera esofágica, esofagitis ulcerosa, hemorragia retroperitoneal, subíleo
Trastornos hepato biliares	Muy frecuentes	Hiperbilirrubinemia (incluyendo aumento de la bilirrubina en la sangre)
	Frecuentes	Función hepática anormal
	Poco frecuentes	Toxicidad hepática, hepatitis tóxica, ictericia, colestasis, hepatomegalia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Erupción, prurito, alopecia
	Frecuentes	Sudores nocturnos, eczema, urticaria, hiperhidrosis, contusión, acné, dermatitis (incluyendo alérgica, exfoliativa y acneiforme), piel seca, eritema

	Poco frecuentes	Erupción exfoliativa, erupción debida al medicamento, dolor en la piel, equimosis, hinchazón facial, ampolla, quistes dérmicos, eritema nodoso, hiperqueratosis, petequias, fotosensibilidad, psoriasis, decoloración de la piel, exfoliación de la piel, hiperpigmentación de la piel, hipertrofia de la piel, ulcera de la piel
	Raras	Eritema multiforme, síndrome de eritrodisestesia palmo plantar, hiperplasia, sebácea, atrofia de la piel
Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor en las extremidades
	Frecuentes	Dolor torácico musculo esquelético, dolor musculoesquelético, dolor en el cuello, debilidad muscular, espasmos musculares, dolor óseo
	Poco frecuentes	Rigidez musculo esquelética, hinchazón articular, artritis, dolor en el costado
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Polaquiuria, disuria
	Poco frecuentes	Urgencia miccional, nocturia, cromaturia, hematuria, insuficiencia renal, incontinencia urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Disfunción eréctil, menorragia
	Poco frecuentes	Dolor en las mamas, ginecomastia, hinchazón del pezón
	Raras	Induración de las mamas
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga, pirexia
	Frecuentes	Dolor en el pecho (incluyendo dolor torácico no cardiaco), dolor, molestia torácica, malestar, astenia y edema periférico, escalofríos, síntomas gripales
	Poco frecuentes	Edema facial, edema gravitacional, sensación de cambio en la temperatura corporal (incluyendo sensación de calor y de frio), edema localizado
	Raras	Muerte súbita
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la lipasa
	Frecuentes	Disminución de la hemoglobina, aumento de la amilasa sanguínea, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la gamma glutamiltransferasa, aumento de la creatinina fosfoquinasa en sangre, disminución de peso, aumento de peso, aumento de la

		creatinina, aumento del colesterol total
	Poco frecuentes	Aumento de la LDH en sangre, aumento de la urea en sangre, aumento de la bilirrubina no conjugada en sangre, aumento de la hormona paratiroidea en sangre, aumento de los triglicéridos en sangre, disminución de las globulinas, aumento de las lipoproteínas del colesterol (incluidas las de baja y alta densidad), aumento de la troponina
	Raras	Disminución de la glucemia, disminución de la insulina en sangre, aumento de la insulina en sangre, disminución del péptido C de la insulina

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

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Muerte súbita

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

Población pediátrica

Se ha estudiado la seguridad de nilotinib en pacientes pediátricos (de 2 a < 18 años) con LMC cromosoma Filadelfia positivo, de reciente diagnóstico, en fase crónica (n = 58) en un estudio principal de más de 60 meses. La frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas observadas en pacientes pediátricos han sido en general consistentes a las ya observadas en adultos, a excepción de hiperbilirrubinemia/aumento de la bilirrubina en sangre (grado 3/4: 10,3 %) y de elevaciones de las transaminasas (AST Grado 3/4: 1,7 %, ALT Grado 3/4: 12,1 %) que fueron más frecuentemente notificadas que en pacientes adultos. Los niveles de bilirrubina y transaminasa hepática deben ser monitorizados durante el tratamiento.

Retraso en el crecimiento en la población pediátrica.

En un estudio de LMC realizado en población pediátrica, con una mediana de exposición de 51,9 meses en pacientes con LMC-FC Ph+ recién

diagnosticada y 59,9 meses en pacientes resistentes a imatinib/dasatinib o intolerante a imatinib se ha notificado una desaceleración en el crecimiento (cruzando al menos dos líneas principales del percentil desde el inicio) en ocho pacientes: cinco (8,6 %) cruzaron dos líneas principales del percentil desde el inicio y tres (5,2 %) cruzaron tres líneas principales del percentil desde el inicio. Los retrasos en el crecimiento se notificaron en 3 pacientes (5,2 %). Se recomienda hacer un seguimiento estrecho del crecimiento de los pacientes pediátricos en tratamiento con nilotinib.

SOBREDOSIFICACIÓN

Se han notificado casos aislados de sobredosis intencionada con nilotinib, en que se ingirieron un número no especificado de cápsulas duras de nilotinib combinadas con alcohol y con otros medicamentos. Los acontecimientos incluyeron neutropenia, vómitos y somnolencia. No se notificaron cambios en el ECG o hepatotoxicidad. Las resoluciones de los casos se notificaron como recuperados.

En caso de sobredosis, se deberá mantener al paciente en observación y administrarle el tratamiento de apoyo adecuado.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:

0800-444-8694

(011) 4962-6666 / 2247

Centro Nacional de Intoxicaciones Hospital A. Posadas:

0-800-333-0160

(011) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital Fernández:

(011) 4801-7767 / 4808-2655

PRESENTACIONES

Niltara® 150 mg: envase conteniendo 120 Cápsulas duras.

Niltara® 200 mg: envase conteniendo 120 Cápsulas duras.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

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

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Si considera que alguno de los efectos adversos es grave o no está mencionado en este prospecto, informe a:

Bioprofarma Bagó S.A.: (011) 4016-6200

farmacovigilancia@bioprofarma.com

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede completar la ficha que está en la página web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

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

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

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

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:

Prospecto Aprobado por ANMAT Disposición N.º:

BIOPROFARMA BAGÓ S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina

Tel: (54-11) 4016-6200

www.bioprofarma-bago.com.ar

farmacovigilancia@bioprofarma.com

Fecha última revisión:

Código:

ANGIONO Melina Andrea Firmado digitalmente por ANGIONO
Melina Andrea
Fecha: 2023.03.17 09:05:11



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO

ALUMINIO DEL BLISTER

NILTARA®
NILOTINIB 150 mg

Cápsulas duras

Lote:

Vencimiento:

Bioprofarma Bagó S.A.
Industria Argentina

**ANGIONO Melina
Andrea**

Firmado digitalmente por
ANGIONO Melina Andrea
Fecha: 2023.03.17 09:25:55



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO

ALUMINIO DEL BLISTER

NILTARA®
NILOTINIB 200 mg

Cápsulas duras

Lote:

Vencimiento:

Bioprofarma Bagó S.A.
Industria Argentina

ANGIONO Melina
Andrea



Firmado digitalmente por 
ANGIONO Melina Andrea
Fecha: 2023.03.17 09:26:35 -03'00'

BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

**PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE SECUNDARIO
ESTUCHE**

NILTARA®
NILOTINIB 150 mg

Cápsulas duras
Vía de Administración: Oral

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Estuche conteniendo 120 Cápsulas duras

Composición: Cada cápsula dura contiene: Nilotinib 150 mg (como Nilotinib clorhidrato monohidrato). Excipientes: Lactosa Monohidrato Spray Dried, Crospovidona Tipo A, Dióxido de Silicio Coloidal, Poloxamero 188, Estearato de Magnesio, Colorante amarillo de quinolina (D Y C N~10) (CI 47005), Colorante FD&C amarillo N.º 6 (CI 15985), Dióxido de Titanio y Gelatina.

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

Posología y forma de administración: Ver prospecto adjunto.

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

Lote:

Vencimiento:

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:

BIOPROFARMA BAGO S.A.
Terrada 1270, C1416ARD, CABA, Argentina

ANGIONO Melina Andrea

Firmado digitalmente por  anmat

Melina Andrea

Fecha: 2023.03.17 09:28:09 -03'00'

BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

Buenos Aires, 16 DE FEBRERO DE 2024.-

DISPOSICIÓN N° 481

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 60050

La Administradora Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: BIOPROFARMA BAGO SA

N° de Legajo de la empresa: 7135

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: NILTARA

Nombre Genérico (IFA/s): NILOTINIB

Concentración: 150 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
NILOTINIB 150 mg COMO NILOTINIB CLORHIDRATO MONOHIDRATO 165,45 mg

Excipiente (s)
CROSPROVIDONA(TIPO A) 11,93 mg GRANULADO
POLOXAMERO 188 2,4 mg GRANULADO
LACTOSA MONOHIDRATO SPRAY DRIED 115,54 mg GRANULADO
COLORANTE AMARILLO DE QUINOLINA (D Y C N~10) (CI 47005) 0,03648 mg CÁPSULA
GELATINA CSP 76 mg CÁPSULA
ESTEARATO DE MAGNESIO 3,1 mg GRANULADO
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1,58 mg GRANULADO
DIOXIDO DE TITANIO 0,477523 mg CÁPSULA
COLORANTE FD&C AMARILLO N° 6 (CI 15985) 0,000912 mg CÁPSULA

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER PVC-PVDC/ALU

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 10 CAPSULAS DURAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO 12 BLÍSTER (120 CAPSULAS DURAS)

Presentaciones: 120

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15 Y 30°C.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01EA03

Acción terapéutica: Agentes antineoplásicos, inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Niltara® está indicado para el tratamiento de: •Pacientes adultos y pediátricos con leucemia mieloide crónica (LMC) cromosoma Filadelfia positivo, de reciente diagnóstico, en fase crónica. •Pacientes adultos con LMC cromosoma Filadelfia positivo en fase crónica y en fase acelerada, con resistencia o intolerancia a un tratamiento previo, incluido imatinib. No se dispone de datos de eficacia en pacientes con LMC en crisis blástica. •Pacientes pediátricos con LMC cromosoma Filadelfia positivo, en fase crónica, con resistencia o intolerancia a un tratamiento previo, incluido imatinib.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO KEMEX S.A	5432/21	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO KEMEX S.A.	5432/21	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BIOPROFARMA BAGO S.A.	11282/16 y 8803/17	TERRADA 1270	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO KEMEX S.A.	5432/21	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: NILTARA

Nombre Genérico (IFA/s): NILOTINIB

Concentración: 200 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

NILOTINIB 200 mg COMO NILOTINIB CLORHIDRATO MONOHIDRATO 220,6 mg
--

Excipiente (s)

LACTOSA MONOHIDRATO SPRAY DRIED 154,05 mg GRANULADO COLORANTE AMARILLO DE QUINOLINA (D Y C N~10) (CI 47005) 0,1164 mg CÁPSULA ESTEARATO DE MAGNESIO 4,14 mg GRANULADO DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 2,11 mg GRANULADO POLOXAMERO 188 3,2 mg GRANULADO GELATINA CSP 97 mg CÁPSULA COLORANTE FD&C AMARILLO N° 6 (CI 15985) 0,00291 mg CÁPSULA DIOXIDO DE TITANIO 0,277032 mg CÁPSULA CROSPROVIDONA(TIPO A) 15,91 mg GRANULADO

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER PVC-PVDC/ALU

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 10 CAPSULAS DURAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO 12 BLÍSTER (120

CAPSULAS DURAS)

Presentaciones: 120

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15 Y 30°C.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01EA03

Acción terapéutica: Agentes antineoplásicos, inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Niltara® está indicado para el tratamiento de: •Pacientes adultos y pediátricos con leucemia mieloide crónica (LMC) cromosoma Filadelfia positivo, de reciente diagnóstico, en fase crónica. •Pacientes adultos con LMC cromosoma Filadelfia positivo en fase crónica y en fase acelerada, con resistencia o intolerancia a un tratamiento previo, incluido imatinib. No se dispone de datos de eficacia en pacientes con LMC en crisis blástica. •Pacientes pediátricos con LMC cromosoma Filadelfia positivo, en fase crónica, con resistencia o intolerancia a un tratamiento previo, incluido imatinib.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO KEMEX S.A	5432/21	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO KEMEX S.A.	5432/21	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BIOFARMA BAGO S.A.	11282/16 y 8803/17	TERRADA 1270	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO KEMEX S.A.	5432/21	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2000-000157-23-9

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Ministerio de Salud
Argentina



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA