



PRETANIB®
Nilotinib 150 mg - 200 mg
Cápsulas duras
Industria Argentina - Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN:
Cada cápsula dura de 150 mg contiene:
Nilotinib clorhidrato monohidratado 165.45 mg (equivalente a Nilotinib 150 mg).
Excipientes: Lactosa monohidrato 117.08 mg; Crospovidona 11.92 mg; Dióxido de silicio coloidal 1.50 mg; Estearato de Magnesio 1.50 mg.
Composición de la cápsula:
Gelatina 75.95 mg; Dióxido de titanio 0.05 mg.

Cada cápsula dura de 200 mg contiene:
Nilotinib clorhidrato monohidratado 220.60 mg (equivalente a Nilotinib 200 mg).
Excipientes: Lactosa monohidrato 155.88 mg; Crospovidona 15.90 mg; Dióxido de silicio coloidal 2.11 mg; Estearato de Magnesio 2.11 mg.
Composición de la cápsula:
Gelatina 95.94 mg; Dióxido de titanio 0.06 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Antineoplásico, Inhibidor de la proteína quinasa, código ATC: L01XE08.

INDICACIONES
Pretanib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloidé crónica (LMC) cromosoma Filadelfia positivo en fase crónica y en fase acelerada, con resistencia o intolerancia a un tratamiento previo, incluido imatinib.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA
Propiedades farmacodinámicas:
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. Nilotinib tiene poco o ningún efecto sobre la mayoría de las otras proteínas cinasas 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.

Propiedades farmacocinéticas:
Absorción: Se alcanzaron concentraciones pico de Nilotinib 3 horas después de la administración oral. La absorción de Nilotinib después de la administración oral fue de aproximadamente el 30%. En voluntarios sanos, cuando Nilotinib se administró junto con la comida aumentaron la Cmax 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.
Distribución: La relación sangre - plasma de Nilotinib es 0,71. La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 98% en base a los experimentos in vitro.
Biotransformación: Las principales vías metabólicas identificadas en voluntarios sanos son la oxidación y la hidroxilación. Nilotinib es el principal componente que circula en el plasma. Ninguno de los metabolitos contribuye significativamente a la actividad farmacológica de Nilotinib. Nilotinib se metaboliza principalmente por CYP3A4, con una posible contribución menor de CYP2C8.
Eliminación: Tras una dosis única de nilotinib marcado radiactivamente en voluntarios sanos, más del 90% de la dosis se eliminó dentro de los siguientes 7 días, principalmente por las heces (94% de la dosis). El fármaco parental supuso el 69% de la dosis.

Linealidad / no-linealidad: La exposición a Nilotinib en el estado estacionario fue dependiente de la dosis, con aumentos menores a los aumentos proporcionales a la dosis en la exposición sistémica a dosis superiores a 400 mg administrados como única dosis diaria. La exposición plasmática diaria a Nilotinib con dosis de 400 mg dos veces al día en el estado estacionario fue un 35% superior que con una dosis de 800 mg una vez al día. No se esperó un aumento relevante en la exposición a Nilotinib cuando se aumentó la dosis de 400 mg dos veces al día a

600 mg dos veces al día.

Características en pacientes: Las condiciones en el estado estacionario se alcanzaron en el día 8. Se observó un aumento en la exposición plasmática a Nilotinib entre la primera dosis y el estado estacionario de 2 veces para la dosis diaria y de 3,8 veces para la de dos veces al día. La semivida de eliminación aparente estimada a partir de la farmacocinética a dosis múltiples con dosis diarias fue de aproximadamente 17 horas. La variabilidad interpaciente en la farmacocinética de Nilotinib fue de moderada a alta.

Datos preclínicos sobre seguridad:
Se han realizado estudios con Nilotinib para evaluar la farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, toxicidad reproductiva y fototoxicidad. 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 en perros de hasta 4 semanas de duración y en monos cynomolgus de hasta 9 meses de duración mostraron que el órgano diana de toxicidad causada por Nilotinib era el hígado. Las alteraciones incluyeron un aumento de la actividad alanina aminotransferasa y fosfatasa alcalina y hallazgos histopatológicos (principalmente hiperplasia/hipertrofia de la célula sinusoidal o célula Kupffer, hiperplasia del conducto biliar y fibrosis periportal). En general los cambios en la química clínica fueron completamente reversibles después de un período de recuperación de cuatro semanas y las alteraciones histológicas mostraron una reversibilidad parcial. Las exposiciones a los niveles de dosis más 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.

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.

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 fatales - principalmente disminución del peso fetal, malformaciones esqueléticas (fusión huesos maxilar superior/cigomático), cambios viscerales y esqueléticos - en ratas y un aumento de la resorción de fetos y modificaciones esqueléticas en conejos. 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. 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.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con Pretanib.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN
El tratamiento debe iniciarlo un médico con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de pacientes con LMC.
Se recomienda monitorear sistemáticamente la respuesta al tratamiento con Pretanib en los pacientes con LMC Ph+ y cuando se modifique la terapia a fin de identificar las respuestas sub-óptimas, la pérdida de la respuesta a la terapia, la falta de cumplimiento del tratamiento por parte del paciente, así como posibles interacciones farmacológicas. El adecuado tratamiento de la LMC dependerá de los resultados de este monitoreo.
La dosis recomendada de Pretanib es de 300 mg dos veces al día en pacientes con LMC de nuevo diagnóstico en fase crónica, y 400 mg dos veces al día en pacientes con LMC en fase crónica o fase acelerada con resistencia o intolerancia al tratamiento previo. El tratamiento debe prolongarse mientras continúe el beneficio para el paciente.
Para la dosis de 300 mg dos veces al día, se encuentran disponibles cápsulas duras de 150 mg y para la dosis de 400 mg una vez al día, se encuentran disponibles cápsulas duras de 200 mg. Si el paciente olvida tomar una dosis, no debe tomar una dosis adicional, sino esperar a la siguiente dosis, según la pauta establecida.

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

Se podría considerar la suspensión del tratamiento en los pacientes elegidos con LMC en fase crónica cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) que hayan estado en tratamiento con Pretanib 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 Pretanib 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 RM 4,5 (BCR-ABL / ABL ≤ 0,0032% EI). Los pacientes que durante la etapa libre de tratamiento pierdan la RM4 (RM4 = BCR-ABL/ABL ≤0,01% EI) pero no la RMM (RMM = BCR-ABL/ABL ≤ 0,1% EI), se les debe controlar los niveles de 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 Pretanib 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 Pretanib hasta que se restablezca la RMM y posteriormente, cada 12 semanas.

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

Se puede considerar la suspensión del tratamiento en los pacientes elegidos con LMC en fase crónica cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) que hayan estado en tratamiento con Pretanib 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 Pretanib debe iniciarla un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con LMC.

En los pacientes elegidos que suspendan el tratamiento con Pretanib 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 ≤ 0,0032% EI).

Los pacientes que hayan confirmado la pérdida de RM4 (RM4 = BCR-ABL/ABL ≤ 0,01% EI) durante la etapa libre de tratamiento (dos medidas consecutivas separadas al menos por 4 semanas, mostrando la pérdida de RM4) o la pérdida de respuesta molecular mayor (RMM = BCR-ABL/ABL ≤0,1% EI) deben reiniciar el tratamiento en las 4 semanas posteriores a conocerse la pérdida de respuesta. El tratamiento con Pretanib 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 Pretanib hasta que se restablezca la respuesta molecular mayor previa o la MR4 y posteriormente, cada 12 semanas.

Modo de Administración:

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

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

Pretanib se puede administrar con hidroxíurea o anagrelida si está indicado clínicamente.

En el caso de pacientes incapaces de ingerir las cápsulas, puede dispersarse el contenido de cada una de ellas en una cucharadita de té de compota de manzana y debe tomarse de inmediato. No debe utilizarse ningún alimento que no sea compota de manzana ni más de 1 cucharadita de té de esta.

Recomendaciones de vigilancia y Ajustes o modificaciones de la dosis:
Puede ser necesario una interrupción temporal y/o una reducción de la dosis de

Pretanib por toxicidades hematológicas (neutropenia, trombocitopenia) que no estén relacionadas con la leucemia de base.

Si se desarrolla toxicidad no hematológica clínicamente significativa, moderada o grave, el tratamiento debe suspenderse, y cuando la toxicidad se haya resuelto puede reanudarse el tratamiento con dosis de 400 mg una vez al día. Si se considera clínicamente adecuado, deberá considerarse el escalado de la dosis a 400 mg dos veces al día.

Se recomienda realizar un ECG antes de iniciar el tratamiento con Pretanib y repetirlo al cabo de 7 días, según proceda clínicamente. Es necesario corregir la hipotasemia y la hipomagnesemia antes de administrar Pretanib, también vigilar periódicamente las concentraciones sanguíneas de potasio y magnesio durante el tratamiento en los pacientes propensos a dichas anomalías electrolíticas (ver Advertencias).

Incrementos en los niveles totales de colesterol sérico han sido reportados con el tratamiento con Nilotinib. Los perfiles lipídicos deben ser determinados antes de iniciar la terapia con Pretanib, evaluados al mes 3 y 6 después de iniciar la terapia y por lo menos anualmente durante la terapia crónica. Incrementos en los niveles de glucosa sanguínea han sido reportados durante tratamiento con Nilotinib. Los niveles de glucosa deben ser evaluados antes de iniciar el tratamiento con Pretanib y monitoreados durante el tratamiento.

Debido a la posible ocurrencia de síndrome de lisis tumoral (SLT) se recomienda la corrección de la deshidratación clínicamente significativa y el tratamiento de los niveles altos de ácido úrico antes de iniciar la terapia con Pretanib.

Puede ser necesario suspender transitoriamente la administración o reducir la dosis de Pretanib en caso de toxicidad hematológica (neutropenia, trombocitopena) sin relación con la enfermedad de base. (ver tabla 1).

Tabla 1 Ajustes de dosis por neutropenia y trombocitopenia		
LMC de nuevo diagnóstico en fase crónica a 300 mg dos veces al día	RAN* <1,0 x 10 ⁹ /l y/o recuento de plaquetas <50 x 10 ⁹ /l	1. Se deberá interrumpir el tratamiento con Pretanib y controlar los hemogramas. <p>2. Se deberá reanudar el tratamiento a las 2 semanas a la dosis previa cuando RAN >1,0 x 10⁹/l y/o el recuento de plaquetas >50 x 10⁹/l.</p> <p>3. Si el hemograma se mantiene bajo, puede necesitarse una reducción de la dosis a 400 mg una vez al día.</p>
LMC en fase acelerada resistente o intolerante a imatinib a 400 mg dos veces al día	RAN* <1,0 x 10 ⁹ /l y/o recuento de plaquetas <50 x 10 ⁹ /l	4. Se deberá interrumpir el tratamiento con Pretanib y controlar los hemogramas. <p>5. Se deberá reanudar el tratamiento a las 2 semanas a la dosis previa cuando RAN >1,0 x 10⁹ /l y/o el recuento de plaquetas >20 x 10⁹ /l.</p> <p>6. Si el hemograma se mantiene bajo, puede necesitarse una reducción de la dosis a 400 mg una vez al día.</p>

*RAN = Recuento absoluto de neutrófilos.

Si se desarrolla toxicidad no hematológica clínicamente significativa, moderada o grave, el tratamiento debe suspenderse, y cuando la toxicidad se haya resuelto puede reanudarse el tratamiento con dosis de 400 mg una vez al día. Si se considera clínicamente adecuado, deberá considerarse el escalado de la dosis a 300 mg dos veces al día.

Aumento de la lipasa sérica: Para elevaciones de lipasa sérica de Grado 3-4, deberá reducirse la dosis a 400 mg una vez al día o bien interrumpir el tratamiento. 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, deberá reducirse la dosis a 400 mg una vez al día o bien interrumpir el tratamiento. Los niveles de bilirrubina y de transaminasas hepáticas deberán controlarse mensualmente o según esté indicado clínicamente.

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

POBLACIONES ESPECIALES
Niños y adolescentes: Pretanib no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

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

Pacientes con 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 Pretanib y sus

metabolitos no se excretan por vía renal.

Pacientes con insuficiencia hepática: Pretanib no se ha investigado en pacientes con insuficiencia hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática deberán tratarse con precaución. (Ver Precauciones y Advertencias)

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 cardíacas relevantes. (Ver Precauciones y Advertencias)

Se han notificado aumentos en los niveles de colesterol plasmático total con el tratamiento con Nilotinib (ver Advertencias y Precauciones). Se debe determinar el perfil lipídico antes de iniciar el tratamiento con Pretanib, 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 (ver Advertencias y Precauciones). Se deben evaluar los niveles de glucosa en sangre antes de iniciar el tratamiento con Pretanib y monitorizar durante el tratamiento.

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

ADVERTENCIAS
Mielosupresión:
El tratamiento con Pretanib se ha asociado a trombocitopenia, neutropenia y anemia (Grado 3-4 según el «Common Toxicity Criteria» del National Cancer Institute). Se produce con más frecuencia en pacientes con 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 mieló supresión fue reversible y normalmente se controló suspendiendo la administración de Pretanib de forma temporal o con una reducción de la dosis.

Prolongación del QT:
Se ha observado que Pretanib prolonga la repolarización cardiaca ventricular de forma dependiente de la concentración, medida por el intervalo QT del ECG.

Eventos Cardiovasculares:
El estado cardiovascular de los pacientes debe ser evaluado y los factores de riesgo cardiovascular deben ser monitoreados y activamente manejados durante la terapia con Pretanib de acuerdo a los lineamientos estándares (ver “POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN”)
Retención de Fluidos:
Si aparecen signos de retención severa de fluidos durante el tratamiento con Nilotinib, la etiología debe ser evaluada y los pacientes deben ser tratados de acuerdo a ello (ver “POSOLOGÍA – MODO DE ADMINISTRACIÓN”).

Reactivación de Hepatitis B:
La reactivación de hepatitis B puede ocurrir en pacientes que son portadores crónicos del virus, luego de recibir un inhibidor de la tirosina quinasa (TKI) BCR-ABL, como Nilotinib. Algunos casos relacionados con drogas inhibidoras de la tirosina quinasa (TKI) BCR-ABL dieron lugar a falla hepática aguda o hepatitis fulminante 30 conllevando al trasplante hepático o a un desenlace fatal (ver REACCIONES ADVERSAS). Los pacientes deben ser evaluados para infección por hepatitis B antes de iniciar el tratamiento con Nilotinib. Los pacientes que ya están en tratamiento con Nilotinib deben ser evaluados para infección por hepatitis B para identificar portadores crónicos del virus. Los expertos en enfermedades hepáticas y en el tratamiento de hepatitis B deber ser consultados antes de ser iniciado el tratamiento en pacientes con serología positiva para hepatitis B (incluyendo aquellos pacientes con la enfermedad activa) y en pacientes que tuvieron resultados positivos para la infección de hepatitis B durante el tratamiento.

Los portadores del virus de hepatitis B que requieran tratamiento con Nilotinib deben ser monitoreados atentamente para detectar signos o síntomas de la infección activa de hepatitis B durante la terapia y por varios meses luego de terminar la terapia.
Monitoreo especial de pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica que han logrado una respuesta molecular profunda y sostenida:
Requisitos para la discontinuación del tratamiento:
Puede considerarse la discontinuación del tratamiento en pacientes elegibles que expresan transcritos BCR-ABL típicos, e13a2/b2a2 o e14a2/b3a2. Los pacientes deben expresar transcritos típicos para permitir la cuantificación de los niveles de transcritos de BCR-ABL, la evaluación de la profundidad de la respuesta molecular, y la determinación de una posible pérdida de remisión molecular luego de la discontinuación del tratamiento con Pretanib.
Monitoreo de los pacientes que discontinuaron el tratamiento:
En pacientes elegibles para la discontinuación del tratamiento, el monitoreo de los

niveles de transcritos de BCR-ABL debe ser realizado con un test diagnóstico cuantitativo validado para medir niveles de respuesta molecular con una sensibilidad de por lo menos RM 4.5. Los niveles de transcritos de BCR ABL deben ser evaluados antes de y durante la discontinuación del tratamiento (ver “POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN”). La pérdida de RMM o la pérdida confirmada de RM4.0 (dos determinaciones sucesivas separadas por lo menos por 4 semanas demostrando pérdida de RM 4.0) obligan al reinicio del tratamiento en las 4 semanas siguientes al momento en que se establece que ocurrió la pérdida de la remisión. Se requiere un monitoreo frecuente de los niveles de transcritos de BCR ABL y hemogramas completos (incluida la fórmula leucocitaria) para detectar la posible pérdida de la remisión (ver “POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN”). Para los pacientes que no han alcanzado la RMM luego de tres meses del reinicio del tratamiento, se debe realizar un estudio para evaluar la mutación del dominio quinasa BCR-ABL.

Análisis de laboratorio y monitoreo:
Lípidos en sangre:
En un estudio de Fase III en pacientes con diagnóstico reciente de LMC, el 1,1 % de los pacientes tratados con 400 mg de Nilotinib dos veces al día tuvieron un incremento de grado 3/4 en el colesterol; sin embargo, no hubo incrementos de grado 3/4 en el grupo de la dosis de 300 mg dos veces al día (ver “REACCIONES ADVERSAS”). Se recomienda determinar el perfil lipídico antes de iniciar el tratamiento con Pretanib, evaluar a los 3 y 6 meses después de iniciar la terapia, y por lo menos anualmente a partir de entonces (ver “POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN”). Si se debe administrar un inhibidor de HMG CoA reductasa (agente que disminuye los lípidos) consultar la sección Interacciones antes de comenzar el tratamiento, ya que ciertos fármacos inhibidores de HMG CoA reductasa son metabolizados por la vía de la CYP3A4.
Glucemia:

En un estudio de Fase III en pacientes con diagnóstico reciente de LMC, 6,9% de los pacientes tratados con 400 mg de Nilotinib dos veces por día tuvieron un grado de ¼ de elevación de la glucosa sanguínea. Se recomienda que los niveles de glucosa sean evaluados antes de iniciar el tratamiento con Pretanib y monitoreado durante el tratamiento como sea indicado clínicamente (ver “POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN”). Si la evaluación resulta en una terapia garantizada, los médicos deben seguir los lineamientos locales de práctica y tratamiento.

Interacciones con otros medicamentos: Debe evitarse la administración de Pretanib con agentes que son inhibidores potentes de CYP3A4 (incluyendo, aunque no de manera exclusiva, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, moxifloxacina, claritromicina, telitromicina, ritonavir). En caso de que se requiera el tratamiento con alguno de estos fármacos, se recomienda interrumpir el tratamiento con Pretanib, si es posible. En caso de que no sea posible la interrupción temporal del tratamiento con Pretanib, deberá realiza un control estricto del paciente para la prolongación del intervalo QT.

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

La supresión de la secreción gástrica puede provocar una disminución de la exposición a Pretanib. Por lo tanto, no se recomienda la administración conjunta de Pretanib con antiácidos, bloqueantes H2, o inhibidores de la bomba de protones.

Efecto de los alimentos: La biodisponibilidad de Pretanib aumenta con los alimentos. No deberá tomarse Pretanib junto a la comida ni en las 2 horas siguientes. No se deberá ingerir alimentos durante al menos una hora después de tomar el medicamento. Debe evitarse tomar zumo de pomelo y otros alimentos que se sabe que son inhibidores de CYP3A4.

PRECAUCIONES
Insuficiencia hepática: No se ha investigado Pretanib en pacientes con insuficiencia hepática. Los ensayos clínicos han excluido pacientes con alanino transaminasa (ALT) y/o aspartato transaminasa (AST) >2,5 veces (6 ó 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 Pretanib es principalmente hepático. Por lo tanto, los pacientes con insuficiencia hepática podrían presentar un aumento de la exposición a Pretanib y deberán tratarse con precaución.

Lipasa sérica: Se han observado elevaciones de la lipasa sérica. Se recomienda precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Gastrectomía total: La biodisponibilidad de Nilotinib podría estar reducida en pacientes con gastrectomía total (ver “POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE

ADMINISTRACIÓN”). Se deberá considerar un seguimiento más frecuente para estos pacientes.

Lactosa: Las cápsulas de Pretanib contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
Sustancias que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Pretanib: Pretanib se metaboliza principalmente en el hígado y también es un sustrato de la glicoproteína P (Pgp), una bomba de eflujo de múltiples fármacos. Por lo tanto, la absorción y subsiguiente eliminación de Pretanib absorbido sistémicamente, pueden verse influenciadas por sustancias que afecten a CYP3A4 y/o a Pgp. La exposición a Pretanib en sujetos sanos aumentó 3 veces cuando se administró conjuntamente con ketoconazol, un inhibidor potente de CYP3A4. Por lo tanto, deberá evitarse el tratamiento concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4, incluyendo ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, moxifloxacina, claritromicina y telitromicina. También podría esperarse un aumento en la exposición a Pretanib con inhibidores moderados de CYP3A4. Deberán considerarse tratamientos concomitantes alternativos sin inhibición o con una mínima inhibición de CYP3A4.

Sustancias que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de Pretanib:

Los inductores potentes de la actividad de CYP3A4 pueden aumentar el metabolismo de Pretanib, y disminuir, por lo tanto, las concentraciones plasmáticas de Pretanib. La administración concomitante de medicamentos que inducen CYP3A4 (p.ej. fenitoína, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital y hierba de San Juan) es probable que reduzca la exposición a Pretanib 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. Pretanib tiene una solubilidad dependiente del pH, por lo tanto, la absorción de Pretanib podría verse reducida por sustancias que suprimen la secreción ácida gástrica. No se recomienda el uso concomitante de Pretanib con antiácidos, bloqueantes H2, o inhibidores de la bomba de protones.

Sustancias cuya concentración plasmática puede verse alterada por Pretanib:

Nilotinib es un inhibidor relativamente potente de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 y UGT1A1 in vitro, con capacidad de aumentar las concentraciones de las sustancias eliminadas mediante estas enzimas. No se ha estudiado la relevancia clínica de estas posibles interacciones, pero se recomienda precaución especialmente con el uso concomitante de Pretanib y medicamentos con un estrecho margen terapéutico. Además, la administración de una dosis única de Pretanib con midazolam administrado por vía oral a voluntarios sanos aumentó la exposición de midazolam en un 30%. No se puede descartar que el efecto de Pretanib sea más importante en el estado estacionario. Deberá tenerse precaución al administrar Pretanib conjuntamente con sustratos de estas enzimas que tienen un estrecho margen terapéutico [p.ej. astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina, quinidina o alcaloides ergóticos (ergotamina, dihidroergotamina)]. Puesto que warfarina se metaboliza por CYP2C9 y CYP3A4, deberá administrarse con precaución. Deberán considerarse otros medicamentos anticoagulantes.

Medicamentos antiarrítmicos y otras sustancias que pueden prolongar el intervalo QT:

Pretanib 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 y metadona.

Otras interacciones que pueden afectar las concentraciones plasmáticas: La absorción de Pretanib aumenta cuando se toma con alimentos, provocando una concentración plasmática más elevada. Debe evitarse tomar zumo de pomelo y otros alimentos que se sabe que son inhibidores de CYP3A4.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo:

No existen datos sobre la utilización de Pretanib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo en seres humanos. Pretanib no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario. Si se utiliza durante el embarazo, la paciente debe estar informada del posible riesgo sobre el feto. Se deberá advertir a las mujeres con posibilidades de quedarse embarazadas que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Pretanib.

Lactancia:

Se desconoce si Pretanib se excreta en la leche materna. Los estudios en animales demuestran que se excreta en la leche. Las mujeres no deberán dar lactancia materna durante el tratamiento con Pretanib, puesto que no se puede excluir un riesgo para el niño.

Mujeres y hombres en edad reproductiva Anticoncepción:

Mujeres: Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo altamente eficaz (métodos que resulten en una tasa de embarazo menor del 1%) durante el tratamiento con Pretanib y por dos semanas después de terminar el tratamiento.

Infertilidad:

Los efectos de Nilotinib en fertilidad de hombre y mujeres es desconocida. En estudios en animales el número o la motilidad de espermatozoides, ni en la fecundidad de las ratas macho o hembra hasta la mayor dosis administrada, que era unas 5 veces superior a la que se recomienda en los seres humanos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

No se han realizado estudios de los efectos con Pretanib sobre la Capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Los pacientes que sufran mareos, fatiga, alteraciones de la vista u otros efectos adversos con un posible impacto sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas de forma segura, deberán abstenerse de realizar estas actividades mientras se mantengan estos efectos adversos.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad:

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a Nilotinib de 279 pacientes de un ensayo de Fase III aleatorizado en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica de nuevo diagnóstico tratados con 300 mg de Nilotinib dos veces al día. También se proporciona información de seguridad de un estudio de suspensión del tratamiento con Nilotinib en pacientes con LMC que han sido tratados con Nilotinib como primera línea de tratamiento.

La duración mediana de la exposición fue de 60,5 meses (intervalo 0,1-70,8 meses). Las reacciones adversas no hematológicas más frecuentes (≥10%) fueron erupción, prurito, cefalea, náuseas, fatiga, alopecia, mialgia y dolor abdominal superior. La mayoría de estas reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada. Se observaron de forma menos frecuente (<10% y ≥5%) estreñimiento, sequedad de la piel, astenia, espasmos musculares, diarrea, artralgia, dolor abdominal, vómitos y edema periférico, fueron de una intensidad de leve a moderada, manejables y generalmente no requirieron una reducción de la dosis. La toxicidad hematológica derivada del tratamiento incluyó mielosupresión: trombocitopenia (18%), neutropenia (15%) y anemia (8%). Las reacciones adversas bioquímicas incluyeron aumento de la alanina aminotransferasa (24%), hiperbilirrubinemia (16%), aumento de la aspartato aminotransferasa (12%), aumento de la lipasa (11%), aumento de la bilirrubina sanguínea (10%), hiperglucemia (4%), hipercolesterolemia (3%) e hipertriglicéridemia (<1%). Se observó derrame pleural y pericárdico, independientemente de la causalidad, en un 2% y en <1% de pacientes, respectivamente, en tratamiento con Nilotinib 300 mg dos veces al día. Se notificó hemorragia gastrointestinal, independientemente de la causalidad, en un 3% de estos pacientes.

El cambio en el tiempo medio del intervalo QTcF respecto al valor basal en el estado estacionario fue de 6 ms. Ningún paciente presentó un QTcF absoluto >500 ms mientras recibieron medicación en el estudio. En <1% de los pacientes se observó un aumento de QTcF respecto al valor basal que superó los 60 ms, mientras recibieron medicación en el estudio. No se observaron casos de muerte súbita ni episodios de «Torsades de Pointes» (transitorios o sostenidos). No se observó una disminución del valor medio de la fracción de eyección ventricular respecto al valor basal (FEV1) en ningún momento durante el tratamiento. Ningún paciente presentó un valor de FEV1 <45% durante el tratamiento ni una reducción absoluta del valor de FEV1 de más de 15%.

Se observó una interrupción del tratamiento debida a reacciones adversas en un 10% de los pacientes.

Tabla de reacciones adversas:

Las reacciones adversas se clasifican por categorías de frecuencias utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

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

En la Tabla 2 se muestran las reacciones adversas no hematológicas (excepto los valores de laboratorio anormales) que se notificaron en al menos el 5% de los pacientes tratados con 300 mg de nilotinib dos veces al día en el ensayo de Fase III aleatorizado.

Tabla 2 Reacciones adversas no hematológicas (≥5% de todos los pacientes)*					
Clasificación de Órganos del sistema	Frecuencia	Reacciones adversas	Todos los grados %	Grados 3 y 4 %	
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea	16	2	
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náusea Dolor abdominal superior	14 10	<1 1	
	Frecuentes	Estreñimiento Diarrea Dolor abdominal Vómitos Dispepsia	10 9 6 6 5	0 <1 0 0 0	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Erupción Prurito Alopecia	33 18 10	<1 <1 0	
	Frecuentes	Sequedad de la piel	10	0	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Mialgia	10	<1	
	Frecuentes	Espasmos musculares Artralgia Dolor en las extremidades	10 8 5	0 <1 <1	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga	12	0	
	Frecuentes	Astenia Edema periférico	9 5	<1 <1	

*Los porcentajes están redondeados a números enteros para la presentación en esta tabla. Sin embargo, los porcentajes con precisión de un decimal se utilizan para identificar términos con una frecuencia de como mínimo 5% y para clasificar los términos de acuerdo con las categorías de frecuencia.

Las siguientes reacciones adversas se notificaron en el ensayo de Fase III con Nilotinib con una frecuencia menor del 5%. También se notifican los valores anormales de laboratorio muy frecuentes (≥1/10), no incluidos en la Tabla 2. Estas reacciones adversas se incluyen basadas en la relevancia clínica y se ordenan en orden decreciente de gravedad dentro de cada categoría, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Infecciones e infestaciones:

Frecuentes: foliculitis, infección del tracto respiratorio superior (incluyendo faringitis, nasofaringitis, rinitis).

Frecuencia no conocida: infección por el virus del herpes, candidiasis oral, absceso subcutáneo, absceso anal, tinea pedis, reactivación del virus de la hepatitis B.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos):

Frecuentes: papiloma en la piel.

Frecuencia no conocida: papiloma oral, paraproteineimia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:
Frecuentes: leucopenia, eosinofilia, linfopenia.

Poco frecuentes: pancitopenia.

Frecuencia no conocida: neutropenia febril.

Trastornos del sistema inmunológico:

Frecuencia no conocida: hipersensibilidad.

Trastornos endocrinos:

Frecuencia no conocida: hiperparatiroidismo secundario.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Muy frecuentes: hipofosfatemia (incluyendo disminución del fósforo en la sangre).

Frecuentes: diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertriglicéridemia, hiperglucemia, disminución del apetito, hipocalcemia, hipopotasemia.

Poco frecuentes: hiperpotasemia, dislipidemia, gota.

Frecuencia no conocida: hiperuricemia, hipoglucemia, alteraciones en el apetito.

Trastornos psiquiátricos:

Frecuentes: insomnio, depresión, ansiedad.

Frecuencia no conocida: amnesia, disforia.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: mareo, hipoestesia, neuropatía periférica.

Poco frecuentes: ictus isquémico, infarto cerebral, migraña, parestesia.

Frecuencia no conocida: accidente cerebrovascular, estenosis de la arteria basilar, síncope, temblor, letargia, disestesia, síndrome de las piernas inquietas, hiperestesia.

Trastornos oculares:

Frecuentes: prurito ocular, conjuntivitis, sequedad ocular (incluyendo xerofalimia).

Poco frecuentes: edema palpebral, ftopsia, hemorragia conjuntival, hiperemia (escleral, conjuntival, ocular).

Frecuencia no conocida: edema periorbital, blefaritis, dolor ocular, corioretinopatía, conjuntivitis alérgica, enfermedad de la superficie ocular, visión borrosa.

Trastornos del oído y del laberinto:

Frecuentes: vértigo.

Trastornos cardiacos*:

Frecuentes: angina de pecho, arritmia (incluyendo bloqueo atrioventricular, taquicardia, fibrilación auricular, extrasístoles ventriculares, bradicardia), QT prolongado en el electrocardiograma, palpitaciones, infarto de miocardio.

Poco frecuentes: insuficiencia cardíaca, cianosis.

Frecuencia no conocida: disminución de la fracción de eyección, derrame pericárdico, pericarditis, disfunción diastólica, bloqueo de rama izquierda.

*notificados en el brazo de tratamiento de 300 mg dos veces al día y/o 400 mg dos veces al día del ensayo Fase III

Trastornos vasculares:

Frecuentes: hipertensión, sofocos.

Poco frecuentes: claudicación intermitente, enfermedad arterial oclusiva periférica, arteriosclerosis.

Frecuencia no conocida: hematoma, estenosis arterial periférica.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuentes: disnea, tos.

Poco frecuentes: derrame pleural.

Frecuencia no conocida: disnea por esfuerzo, pleuresía, epistaxis, dolor orofaríngeo.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: distensión abdominal, molestias abdominales, disgeusia, flatulencia.

Poco frecuentes: pancreatitis, gastritis, sensibilidad en los dientes.

Frecuencia no conocida: úlcera esofágica, úlcera gástrica, dolor esofágico, estomatitis, sequedad de la boca, enterocolitis, hemorroides, hernia de hiato, hemorragia rectal, gingivitis.

Trastornos hepato biliares:

Muy frecuentes: hiperbilirrubinemia (incluyendo aumento de la bilirrubina en la sangre).

Frecuentes: función hepática anormal.

Poco frecuentes: ictericia.

Frecuencia no conocida: hepatitis tóxica.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: eritema, hiperhidrosis, contusión, acné, dermatitis (incluyendo alérgica, exfoliativa y acneiforme), sudores nocturnos, eczema.

Poco frecuentes: erupción debida al medicamento, dolor en la piel.

Frecuencia no conocida: eritema multiforme, urticaria, ampollas, quistes dérmicos,

hiperplasia sebácea, hinchazón en la cara, atrofia de la piel, hipertrofia de la piel, exfoliación de la piel, hiperpigmentación de la piel, decoloración de la piel, hiperqueratosis, psoriasis.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuentes: dolor óseo, dolor de espalda, debilidad muscular.

Poco frecuentes: dolor musculoesquelético, dolor en el costado.

Trastornos renales y urinarios:

Frecuencia no conocida: disuria, polaquiuria, cromaturia.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Poco frecuentes: disfunción eréctil.

Frecuencia no conocida: ginecomastia, induración de las mamas, menorragia, hinchazón en el pezón.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: pirexia, dolor torácico (incluyendo dolor torácico no cardíaco), molestia torácica.

Poco frecuentes: dolor, escalofríos, sensación de cambio en la temperatura corporal (incluyendo sensación de calor y de frío), malestar.

Frecuencia no conocida: edema facial, edema localizado.

Exploraciones complementarias:

Muy frecuentes: aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de lipasa, aumento del colesterol de lipoproteínas (incluyendo de baja densidad y de alta densidad), aumento del colesterol total, aumento de los triglicéridos sanguíneos.

Frecuentes: disminución de la hemoglobina, aumento de la amilasa sanguínea, aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea, aumento de la gamma-glutamilttransferasa, aumento de peso, aumento de la insulina sanguínea, disminución de globulinas.

Frecuencia no conocida: aumento de la hormona paratiroidea sanguínea, disminución de la insulina sanguínea, disminución del péptido C de insulina, disminución de peso.

En la Tabla 3 se presentan los valores de laboratorio anormales clínicamente relevantes o graves encontrados en los controles hematológicos o bioquímicos rutinarios.

Tabla 3 Valores de laboratorio anormales de grado 3-4*

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

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

Suspensión del tratamiento en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que han alcanzado una respuesta molecular profunda mantenida:

Después de suspender el tratamiento con Nilotinib en el marco de conseguir la remisión libre de tratamiento, los pacientes pueden experimentar con más frecuencia que antes de suspender el tratamiento síntomas musculoesqueléticos como mialgia, dolor en las extremidades, artralgia, dolor óseo, dolor espinal o dolor musculoesquelético.

En un estudio clínico Fase II con pacientes de LMC Ph+ en fase crónica (N=190) de nuevo diagnóstico, se notificaron un 24,7% de síntomas musculoesqueléticos durante el primer año de la suspensión de Nilotinib frente a un 16,3% en el año anterior en tratamiento con Nilotinib.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas: Reactivación de la hepatitis B:

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

Frecuencia rara: Se han notificado casos de síndrome de lisis tumoral en pacientes tratados con Nilotinib.

Experiencia post-comercialización:

Las siguientes reacciones adversas se han obtenido a partir de la experiencia post-comercialización con Nilotinib a través de informes de casos espontáneos, casos descritos en la literatura, programas de acceso expandido, y ensayos clínicos diferentes de los ensayos globales para el registro. Puesto que estas reacciones se han notificado voluntariamente a partir de una población de un tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable o establecer una relación causal con la exposición a nilotinib.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se han notificado casos de sobredosis. 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 comunicarse con los Centros de Toxicología de:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez - Tel: (011) 4962-6666/ 2247

Hospital A. Posadas- Tel: (011) 4664-6648 y 4668-7777

PRESENTACIÓN

Las cápsulas de Pretanib se encuentran disponibles en envases con 28, 56, 84, 112, 120 y 280 cápsulas.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C, mantener en su envase original.

Mantenga este medicamento fuera del alcance de los niños

No use este medicamento si la etiqueta o el envase está dañado.

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

Ud. puede tomar Pretanib hasta el último día del mes indicado en el envase. No tome Pretanib luego de la fecha de vencimiento.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 59.069

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas."
"ESTE MEDICAMENTO TIENE PLAN DE GESTION DE RIESGO"

Laboratorios Aspen S.A.
- Remedios 3439/43, C.A.B.A.
Dirección Técnica: Lorena N. Durante, Farmacéutica

Elaborado en:
- Laprida 43, Avellaneda, Buenos Aires
- Virgilio 844/856, C.A.B.A.
- Nazzare 3446/54 - C.A.B.A. y Calle 8 esquina 7, Parque Industrial Pilar, Prov. Buenos Aires.

Web: www.aspen-lab.com / farmacovigilancia@aspen-lab.com
Teléfonos: (011) 4-637-6367 / 8850