



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Disposición**

**Número:** DI-2019-736-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Lunes 21 de Enero de 2019

**Referencia:** 1-0047-2000-000300-17-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000300-17-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

**CONSIDERANDO:**

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO LKM S.A. 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, 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 y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL 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 los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO LKM S.A. 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 TIBONIL 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 LABORATORIO LKM S.A.

ARTÍCULO 2º.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION04.PDF / 0 - 14/09/2018 14:36:55, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION04.PDF / 0 - 14/09/2018 14:36:55, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION05.PDF / 0 - 24/07/2018 14:43:50, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION06.PDF / 0 - 24/07/2018 14:43:50, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION17.PDF / 0 - 14/09/2018 14:36:55, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION18.PDF / 0 - 14/09/2018 14:36:55.

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.- Establécese que la firma LABORATORIO LKM S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado

PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION01.PDF / 0 - 19/10/2018 13:47:21 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

# EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000300-17-1

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto  
Date: 2019.01.21 11:28:17 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale  
Administrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
3071517584  
Date: 2019.01.21 11:28:25 -0300'

## PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

### **TIBONIL NILOTINIB 150 Y 200 MG Cápsulas duras Vía Oral**

*Industria Argentina*

*Venta Bajo Receta Archivada*

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.**

**Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.**

**Si tiene alguna duda, consulte a su médico.**

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

**Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.**

#### **¿Qué es Tibonil?**

Es un medicamento que contiene el principio activo nilotinib.

#### **¿Para qué se utiliza este medicamento?**

Se utiliza para tratar a adultos con leucemia mieloide crónica (LMC), un tipo de cáncer de los glóbulos blancos. Está indicado cuando los pacientes presentan «cromosoma Filadelfia positivo» (Ph+), lo que significa que los genes han cambiado su disposición para formar un cromosoma especial denominado «cromosoma Filadelfia», que produce la enzima responsable de la aparición de la leucemia, la denominada «cinasa Bcr-Abl».

Nilotinib se utiliza en pacientes adultos 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 que han sufrido efectos adversos graves con el tratamiento anterior y no pueden seguir usándolo.

V.04

Página 1 de 14

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

## **¿Cómo actúa Tibonil?**

El principio activo de Tibonil, el nilotinib, pertenece a un grupo de medicamentos llamados inhibidores de las proteincinasas, porque actúan bloqueando estas enzimas.

En pacientes con LMC, un cambio en el DNA (material genético) genera una señal que hace que el organismo produzca glóbulos blancos anómalos. Tibonil inhibe una enzima llamada proteincinasa, bloqueando esta señal e interrumpiendo la producción de estas células anómalas.

## **Vigilancia del tratamiento**

Durante el tratamiento, su médico le realizará controles periódicos, incluyendo análisis de sangre, para evaluar su estado de salud y para determinar si el tratamiento está produciendo el efecto deseado.

Los análisis a realizar son para controlar:

- La cantidad de células sanguíneas de su cuerpo (glóbulos blancos, glóbulos rojos, y plaquetas).
- El funcionamiento de páncreas e hígado para ver si el Tibonil está siendo bien tolerado
- Los electrolitos en su cuerpo (potasio y magnesio), que son importantes para el buen funcionamiento de su corazón.
- El nivel de azúcar y grasas en su sangre.

Su ritmo cardíaco también será controlado utilizando una máquina que mide la actividad eléctrica de su corazón (el estudio se llama "ECG").

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

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

## **Antes de tomar Tibonil:**

Siga cuidadosamente las indicaciones que le ha dado el médico, incluso si difieren de la información contenida en este prospecto.

## **No tome Tibonil**

- Si es alérgico (hipersensible) a nilotinib o a cualquiera de los componentes.
- Si usted sospecha que es alérgico, consulte con el médico y no tome nilotinib

V.04

### **Tenga especial cuidado con Tibonil en las siguientes situaciones:**

- Si usted tuvo anteriormente eventos cardiovasculares como ataque cardíaco, dolor de pecho (angina), problemas con la llegada de sangre al cerebro, o problemas con el flujo de sangre en sus piernas (claudicación) o si usted tiene factores de riesgo para enfermedades cardíacas como presión arterial elevada (hipertensión), diabetes o problemas con el nivel de grasas en su sangre (alteraciones en los lípidos).
- Si usted padece un trastorno cardíaco o un desorden del ritmo cardíaco, por ejemplo, una anomalía en el electrocardiograma conocida como «prolongación del intervalo QT».
- Si usted recibe tratamiento con medicamentos que afectan a la frecuencia cardíaca (antiarrítmicos) o medicamentos que pueden tener un efecto no deseado sobre la función del corazón (prolongación del intervalo QT).
- Si usted está siendo tratado con medicamentos que afectan el hígado.
- Si usted sufre de una falta de potasio o de magnesio.
- Si usted padece alguna alteración en el hígado.
- Si usted ha padecido pancreatitis (páncreas inflamado).
- Si usted ha sido sometido a un procedimiento quirúrgico de extracción de todo el estómago (gastrectomía total).
- Si usted ha tenido alguna vez o podría tener actualmente una infección por hepatitis B. Esto se debe a que durante el tratamiento con Nilotinib, la hepatitis B puede volver a activarse. Su médico comprobará si hay signos de esta infección antes de iniciar el tratamiento con nilotinib.

Informe a su médico si alguna de estas situaciones se aplican a usted o a su hijo antes de iniciar el tratamiento con Tibonil.

### **Durante el tratamiento con Tibonil:**

- Llame a su médico inmediatamente o tan pronto como sea posible si usted sufre un desmayo (pérdida de conciencia) o tiene un ritmo cardíaco irregular durante el tratamiento, ya que estas condiciones pueden deberse a un trastorno cardíaco serio. La prolongación del intervalo QT o un ritmo cardíaco irregular pueden desembocar en una muerte súbita. Se han notificado casos poco frecuentes de muerte súbita en pacientes que toman Tibonil.
- Informe a su médico inmediatamente si sufre palpitaciones repentinas del corazón, debilidad muscular grave o parálisis, convulsiones o cambios repentinos de comportamiento o nivel de alerta, puesto que puede ser un

signo de una destrucción brusca de células cancerosas denominado síndrome de lisis tumoral. Se han notificado casos raros de síndrome de lisis tumoral en pacientes tratados con nilotinib.

- Llame a su médico inmediatamente o lo antes posible si usted desarrolla dolor de pecho o molestias, síntomas neurológicos reversibles o permanentes como entumecimiento o debilidad o problemas con el modo de andar o hablar, decoloración o una sensación de frío en las extremidades, dado que esto puede ser un signo de algún evento cardiovascular. Se han comunicado casos de eventos cardiovasculares graves incluyendo problemas con el flujo de sangre a las piernas (enfermedad arterial oclusiva periférica), enfermedad isquémica del corazón, y problemas con el suministro de sangre al cerebro (enfermedad isquémica cerebrovascular) en pacientes tratados con Nilotinib. Su médico debe evaluar antes y durante todo el tratamiento, el nivel de grasas (lípidos) y de azúcar en sangre.

- Informe a su médico si desarrolla hinchazón de los pies o de las manos, hinchazón generalizada o aumento rápido de peso, 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.

- Consulte con su médico inmediatamente o lo antes posible si usted presenta fiebre, erupción en la piel, dolor e inflamación en las articulaciones, así como cansancio, pérdida de apetito, náuseas, ictericia (coloración amarillenta en la piel), dolor en el abdomen superior derecho, materia fecal clara y orina oscura (posibles signos de reactivación de hepatitis B).

### **Uso de otros medicamentos**

Nilotinib puede interferir con otros medicamentos. Si usted está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluidos los de venta sin receta, dígaselo a su médico.

Esos medicamentos incluyen:

- antiarrítmicos (se usan contra los latidos irregulares del corazón), como amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina, sotalol.
- cloroquina, halofantrina, claritromicina, haloperidol, metadona, moxifloxacin - medicamentos que pueden tener un efecto no deseado sobre la función del corazón;
- astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina, bepridil o alcaloides ergóticos (ergotamina, dihidroergotamina).
- ketoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina (se usan contra las infecciones).

- ritonavir (un medicamento contra el VIH, de la clase de los «antiproteásicos»).
- carbamazepina, fenobarbital, fenitoína (se utilizan contra la epilepsia).
- rifampicina (se utiliza contra la tuberculosis).
- hipérico o hierba de San Juan (un producto vegetal que se usa para combatir la depresión y otros problemas, también se conoce como *Hypericum perforatum*).
- Midazolam (se usa para aliviar la ansiedad antes de una intervención quirúrgica).
- Alfentanil y fentanil, utilizados para tratar el dolor y utilizados como sedantes antes o durante cirugía o procedimiento médico.
- ciclosporina, sirolimus y tacrolimus medicamentos que suprimen la habilidad de "auto-defensa" del cuerpo y la defensa contra infecciones, comúnmente utilizados para prevenir el rechazo de órganos trasplantados como el hígado, corazón y riñón.
- dihidroergotamina y ergotamina, usadas para tratar la demencia y la migraña.
- lovastatina, simvastatina, utilizados para tratar los altos niveles de grasa en sangre.
- Warfarina, utilizado para tratar alteraciones de la coagulación (como coágulos en la sangre o trombosis);

Usted debe evitar el uso de dichos medicamentos durante el tratamiento con Nilotinib. Si usted está tomando alguno de esos medicamentos, es posible que su médico le prescriba otras opciones terapéuticas.

Además, informe al médico si usted está tomando antiácidos (medicamentos contra la acidez estomacal).

Los siguientes medicamentos deben tomarse separadamente de Nilotinib:

- antiácidos llamados bloqueantes H<sub>2</sub> que disminuyen la producción de ácidos del estómago. Los mismos deberán ser tomados aproximadamente 10 horas antes y aproximadamente 2 horas después de tomar Nilotinib.
- antiácidos que contienen hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio y simeticona que neutralizan la alta acidez del estómago. Los mismos deberán ser tomados aproximadamente 2 horas antes y aproximadamente 2 horas después de tomar Nilotinib



Además, si estando en tratamiento con Tibonil y le prescriben un medicamento nuevo que nunca tomó antes, incluidos los medicamentos que no necesitan ser recetados, dígaselo al médico.

### **Como tomar las cápsulas de Tibonil**

Exactamente como le ha indicado el médico. Si no está seguro, consulte de nuevo con su médico.

#### Qué cantidad que debe tomar

- Pacientes recientemente diagnosticados con LMC: 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 beneficios con un tratamiento previo para LMC: la dosis recomendada es de 800 mg cada día. Esta dosis se consigue tomando dos cápsulas de 200 mg dos veces al día (400 mg 2 veces al día).

#### Cuando tomar Tibonil

Tome las cápsulas duras:

- dos veces al día (aproximadamente cada 12 horas).
- por lo menos 2 horas después de ingerir alimentos.
- Luego de tomarlas aguarde al menos 1 hora antes de volver a comer.

#### Cómo tomar Tibonil

- Ingiera las cápsulas duras enteras con un poco de agua.
- No abra las cápsulas duras.
- No ingiera ningún alimento junto con las cápsulas.

Si usted tiene dificultades para ingerir las cápsulas de Nilotinib, abra las cápsulas duras, mezcle el contenido de cada cápsula dura en una cucharadita de té con compota de manzana. Use solamente 1 cucharadita de té de compota de manzana (no más). Use solamente compota de manzana (ningún otro alimento).

**No tome Tibonil junto con las comidas.** Los alimentos pueden aumentar la absorción de Tibonil y por lo tanto aumentar la cantidad de Nilotinib en la sangre, posiblemente hasta un nivel peligroso. No debe beber jugo de pomelo

V.04

o comer pomelo. Puede aumentar la cantidad de Nilotinib en la sangre, probablemente hasta un nivel peligroso.

#### Durante cuánto tiempo tomar Tibonil

Tome Tibonil 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 esté teniendo el efecto deseado.

Su médico puede considerar suspender su tratamiento con Tibonil en base a criterios específicos. Si tiene dudas sobre cuánto tiempo debe tomar Tibonil consulte con su médico.

#### Personas de edad avanzada (de 65 años o mayores)

Tibonil puede utilizarse en pacientes de 65 años o mayores a la misma dosis que se indica para cualquier adulto.

#### Embarazo y lactancia

No se recomienda el uso de Tibonil durante el embarazo, salvo en caso estrictamente necesario. Si usted está embarazada o piensa que puede estarlo, avise 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.

- Usted no debe tomar Tibonil si está amamantando, ya que podría ser perjudicial para su bebé. Si usted amamanta, dígaselo al médico.

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

#### Conducción de vehículos y manejo de máquinas

Los pacientes que sufran mareos, alteraciones visuales u otros efectos adversos que puedan afectar a la capacidad de conducir o utilizar máquinas de forma segura no deben llevar a cabo estas actividades mientras dichos efectos adversos persistan.

### Información importante sobre uno de los excipientes

Tibonil contiene lactosa. Consulte a su médico si usted padece una intolerancia a la lactosa.

### **Si toma más Tibonil de lo debido**

Si usted ha tomado más cápsulas de Tibonil de lo debido, o si otra persona accidentalmente toma sus cápsulas duras, acuda al hospital sin demora. Muestre la caja de las cápsulas duras y este prospecto. Puede necesitar tratamiento médico.

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

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

### Si se olvida de tomar una dosis

Si alguna vez se olvida de tomar una dosis, tome la siguiente en el horario habitual. No duplique la dosis para compensar las cápsulas duras omitidas.

No interrumpa el tratamiento con este medicamento a menos que se lo indique su médico. Interrumpir el tratamiento con Tibonil sin que se lo haya recomendado su médico implica un riesgo de empeoramiento de su enfermedad que podría tener consecuencias mortales. Asegúrese de comentarlo con su médico si está pensando en interrumpir el tratamiento con Tibonil.

### Si su médico le recomendará suspender el tratamiento con Tibonil

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 Tibonil, le seguirá haciendo controles por la LMC antes, durante y después de suspender Tibonil y en caso necesario, le podrá indicar que reinicie el tratamiento con Tibonil.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, no dude en preguntar a su médico.

### **Posibles efectos secundarios**

Como con todos los medicamentos, los pacientes tratados con Nilotinib pueden experimentar efectos secundarios, si bien no todas las personas los padecen. La mayoría de estas reacciones son leves o moderadas y generalmente se resuelven al cabo de un par de días o semanas de tratamiento. No debe

alarmarse por la siguiente lista de efectos secundarios. Es posible que usted no experimente ninguno de ellos.

#### Algunas reacciones adversas pueden ser graves

Estas reacciones adversas son frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes), poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes) o se han notificado con frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

- rápido aumento de peso, hinchazón de las manos, tobillos, pies o cara (signos de retención de agua)
- dolor en el pecho, aumento de la presión arterial, ritmo cardíaco irregular, coloración azul de los labios, lengua o piel (signos de alteraciones del corazón)
- dificultades para respirar, tos, estertores con o sin fiebre, (sonidos que se producen al respirar), hinchazón de pies o piernas (signos de alteraciones de pulmón)
- fiebre, facilidad para tener hematomas, infecciones frecuentes (signos de alteraciones de la sangre)
- debilidad o parálisis de los miembros o la cara, dificultad para hablar, dolor de cabeza grave, ver, sentir o escuchar cosas que no son reales (signos de alteración del sistema nervioso)
- sed, sequedad de la piel, irritabilidad, color oscuro de la orina, descenso en la cantidad de orina (signos de alteración en los riñones)
- visión borrosa, pérdida de visión, sangre en el ojo (signos de alteraciones en el ojo)
- hinchazón y dolor en una parte del cuerpo (signos de coágulos en una vena)
- dolor abdominal, náusea, vómitos de sangre, heces negras, estreñimiento, hinchazón del abdomen (signos de alteraciones gastrointestinales)
- dolor abdominal superior grave (signo de pancreatitis)
- color amarillo en la piel y los ojos, náusea, pérdida de apetito, orina de color oscuro (signos de alteración del hígado)
- erupción, bultos rojos dolorosos, dolor en las articulaciones y músculos (signos de alteraciones en la piel)
- sed excesiva, aumento en la eliminación de orina, aumento del apetito con pérdida de peso, cansancio (signos de un alto nivel de azúcar en la sangre)
- ritmo cardíaco rápido, ojos saltones, pérdida de peso, hinchazón en la parte delantera del cuello (signos de aumento de actividad de la glándula tiroides)

- náuseas, dificultad para respirar, latido cardíaco irregular, orina turbia, cansancio y/o molestias en las articulaciones asociados con resultados anormales de los análisis de sangre (como niveles elevados de potasio, ácido úrico y fósforo y bajos niveles de calcio)

- dolor, molestias, debilidad o calambres en los músculos de las piernas, que pueden ser debido a la disminución del riego sanguíneo, úlceras en las piernas o brazos que cicatrizan lentamente o no cicatrizan y cambios apreciables en el color (azul o pálido) o la temperatura (enfriamiento) de las piernas o los brazos, pues estos síntomas podrían ser signos de bloqueo de las arterias en el miembro afectado (pierna o brazo) y los dedos (de los pies o de las manos)

- recurrencia (reactivación) de la infección por el virus de la hepatitis B si ha tenido hepatitis B en el pasado (una infección del hígado).

Si le ocurre alguno de estos acontecimientos, informe a su médico inmediatamente.

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

- diarrea
- dolor de cabeza
- cansancio
- dolor muscular
- picazón, erupción
- náuseas
- vómitos
- pérdida de pelo
- nivel de bilirrubina alto en la sangre (función del hígado)
- nivel de lipasa alto en la sangre (función del páncreas)
- dolor musculoesquelético, dolor muscular, dolor en las extremidades, dolor en las articulaciones, dolor óseo y dolor espinal al suspender el tratamiento con Tibonil

**Si usted experimenta alguno de estos efectos, comuníquelos al médico de inmediato.**

V.04

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

- molestia abdominal, malestar del estómago después de las comidas, flatulencia, hinchazón del abdomen
- dolor en los huesos, dolor en las articulaciones, espasmos musculares,
- dolor, incluyendo dolor de espalda, dolor en el cuello y dolor en las extremidades, dolor o molestia en el costado del cuerpo
- irritación del ojo, hinchazón, secreción, picor o enrojecimiento, sequedad del ojo (signos de alteraciones del ojo)
- enrojecimiento de la piel, sequedad de la piel, acné, verrugas, disminución de la sensibilidad de la piel, ronchas
- pérdida de apetito, alteración en el sentido del gusto, aumento o disminución de peso
- insomnio, depresión, ansiedad
- sudores nocturnos, excesiva sudoración, sofocos
- mareo, sensación general de malestar, sensación de dar vueltas
- hormigueo o adormecimiento
- alteración de la voz
- sangrado por la nariz
- necesidad de orinar de forma frecuente
- palpitaciones (sensación de latido cardíaco rápido)

**Si alguno de estos acontecimientos le afecta de forma grave, informe a su médico.**

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

- aumento de la sensibilidad de la piel, dolor en la piel
- hinchazón en los párpados
- sequedad de boca, dolor de garganta, llagas en la boca
- ardor del estómago
- dolor en las mamas
- aumento del apetito
- alteración de la atención

V.04

- dificultad y dolor al orinar, sensación exagerada de necesidad de orinar
- incapacidad de alcanzar o mantener una erección
- aumento de las mamas en los hombres
- síntomas gripales, debilidad muscular
- temblores
- disminución de la agudeza visual
- dolor de cabeza grave, muchas veces acompañado de náusea, vómitos y sensibilidad a la luz
- alteraciones visuales
- úlceras bucales o vaginales
- rigidez de músculos y articulaciones
- pérdida de conciencia
- aumento de peso
- sensación de cambio de temperatura en el cuerpo (incluyendo sensación de calor, sensación de frío)
- manchas engrosadas de color rojo/plateado en la piel (signos de psoriasis)
- sensibilidad en los dientes

**Si alguno de estos acontecimientos le afecta de forma grave, informe a su médico.**

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

- confusión, desorientación, pérdida de memoria, alteración en el estado de ánimo, falta de energía
- infección bacteriana de la piel
- ampollas, quistes en la piel, piel aceitosa, adelgazamiento de la piel, manchas oscuras de la piel, decoloración de la piel
- hemorragia, eczias sensibles o aumentadas
- rinitis, estornudos
- enrojecimiento y/o hinchazón y posible descamación de las palmas y plantas (también llamado síndrome mano-pie)
- aumento de la sensibilidad de los ojos o de la piel a la luz
- dolor o enrojecimiento en los ojos, dolor, picor en los párpados

V.04

- dificultad para oír, dolor de oído, ruidos (zumbido) en los oídos
- articulaciones dolorosas y con hinchazón (gota)
- sangre en orina, color anormal en la orina, incontinencia urinaria
- hemorroides
- sensación de endurecimiento de los pechos, periodos menstruales fuertes, hinchazón en el pezón
- síntomas del síndrome de piernas inquietas (una urgencia irresistible a mover una parte del cuerpo, generalmente una pierna, acompañado por sensaciones incómodas)

**Si alguno de estos le afecta de forma grave, informe a su médico.**

Durante el tratamiento con Nilotinib puede presentar parámetros sanguíneos anormales, como disminución del nivel de células sanguíneas (glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas), elevación de los niveles de lipasa o amilasa (función pancreática), elevación de los niveles de bilirrubina (función hepática), elevación del nivel de creatinina (función renal), elevación del nivel de potasio o disminución del nivel de magnesio, niveles sanguíneos bajos o altos de insulina (una enzima reguladora de los niveles de azúcar), niveles altos o bajos de azúcar, altos niveles de grasa en la sangre.

**Si alguno de estos efectos lo afecta, informe a su médico.**

### **Presentación**

Envases con 120 cápsulas duras (15 blíster con 8 capsulas cada uno)

### **Conservación**

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en el blíster. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No utilice este medicamento, si observa que el envase esté dañado o muestre signos de manipulación.

**“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomienda a otras personas.”**

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

V.04



**MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO  
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD  
CERTIFICADO N°: .....

Elaborado por: **LABORATORIO LKM S.A.**  
Lynch 3461/63, CABA, Argentina  
Dirección Técnica: Eduardo Bruzzone, Farmacéutico

Fecha última revisión...../...../.....

**"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/Notificar.asp>  
o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"**

  
anmat  
PAPICCIO Cinthia Natali  
CUIL 27299524243

V.04

  
anmat  
GUERRERO MEDINA Marcelo  
CUIL 20327566831

  
anmat

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**TIBONIL  
NILOTINIB 150 Y 200 MG  
Cápsulas duras  
Vía Oral**

*Industria Argentina*

*Venta Bajo Receta Archivada*

**Cada cápsula de 200 mg contiene:**

Nilotinib (como clorhidrato monohidrato)..... 200  
mg

*Excipientes:*

*- Composición del polvo:*

Lactosa Monohidrato..... 156.11 mg  
Crospovidona..... 15.91 mg  
Poloxamero 188..... 3.18 mg  
Dióxido de silicio..... 2.10 mg  
Estearato de Magnesio..... 2.10 mg

*- Composición de las capsulas:*

(CI 47005) Colorante Amarillo de Quinolina..... 0.1254 mg  
(CI 15985) Colorante Amarillo Ocaso..... 0.0031 mg  
(CI 77891) Dióxido de Titanio..... 0.3731 mg  
Gelatina Incolora c.s.p. .... 104.500 mg

V.04

**Cada cápsula de 150 mg contiene:**

Nilotinib (como clorhidrato monohidrato)..... 150 mg

Excipientes:

- *Composición del polvo:*

Lactosa Monohidrato..... 117.08 mg  
Crospovidona..... 11.93 mg  
Poloxamero188..... 2.39 mg  
Dióxido de silicio..... 1.58 mg  
Estearato de Magnesio..... 1.58 mg

- *Composición de las cápsulas:*

(CI 47005) Colorante Amarillo de Quinolina..... 0.0398 mg  
(CI 14720) Azorrubina Laca Aluminica..... 0.0375 mg  
(CI 16035) Colorante Rojo Allura AC..... 0.0842 mg  
(CI 77891) Dióxido de Titanio..... 0.2185 mg  
Gelatina Incolora c.s.p. .... 76.500 mg

**Acción terapéutica**

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína quinasa, código ATC: L01XE08

**Mecanismo de acción**

Nilotinib es un inhibidor potente de la actividad de la tirosina cinasa 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.

V.04

## **Indicaciones terapéuticas**

Está indicado para el tratamiento de:

- pacientes adultos con leucemia mieloide crónica (LMC) cromosoma Filadelfia positivo, de nuevo 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.

## **Propiedades farmacocinéticas**

### Según bibliografías

#### 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<sub>max</sub> y el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) de nilotinib en un 112% y un 82%, respectivamente, en comparación a las condiciones de ayuno. La administración de Nilotinib 30 minutos o 2 horas después de la comida aumentó la biodisponibilidad de nilotinib en un 29% o un 15%, respectivamente

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

#### Distribución

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

#### Biotransformación

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

V.04

### Eliminación

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

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

### Linealidad/No linealidad

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

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

### Estudios de biodisponibilidad/bioequivalencia

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

### **Posología y forma de administración**

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

V.04

## Posología

La dosis recomendada de Nilotinib es de 300 mg dos veces al día.

El tratamiento debe prolongarse mientras continúe el beneficio para el paciente o hasta toxicidad inaceptable.

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

### Posología para pacientes con LMC cromosoma Filadelfia positivo

La dosis recomendada es:

- 300 mg dos veces al día en pacientes con LMC de nuevo 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.

Para la dosis de 400 mg una vez al día (ver ajustes de dosis a continuación), se encuentran disponibles cápsulas duras de 200 mg.

### Pacientes 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 elegidos con LMC en fase crónica cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) 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 (ver secciones Advertencias y Precauciones y Propiedades Farmacodinámicas).

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 (BCR-ABL / ABL  $\leq 0,0032\%$  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

V.04

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 (ver sección Advertencias y Precauciones).

*Pacientes 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 elegidos con LMC en fase crónica cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) 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 (ver secciones Advertencias y Precauciones y Propiedades Farmacodinámicas).

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 MR4 y posteriormente, cada 12 semanas (ver sección Advertencias y Precauciones).

*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.

V.04

## Ajustes de dosis por neutropenia y trombocitopenia

Pacientes adultos con LMC de nuevo diagnóstico en fase crónica a 300 mg dos veces al día y con LMC en fase crónica resistente o intolerante a imatinib a 400 mg dos veces al día	RAN* $<1,0 \times 10^9/l$ y/o recuento de plaquetas $<50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Se deberá interrumpir el tratamiento con Nilotinib y controlar los hemogramas.</li> <li>2. Se deberá reanudar el tratamiento a las 2 semanas a la dosis previa cuando RAN <math>&gt;1,0 \times 10^9/l</math> y/o el recuento de plaquetas <math>&gt;50 \times 10^9/l</math>.</li> <li>3. Si el hemograma se mantiene bajo, puede necesitarse una reducción de la dosis a 400 mg una vez al día.</li> </ol>
Pacientes adultos con LMC en fase acelerada resistente o intolerante a imatinib a 400 mg dos veces al día	RAN* $<0,5 \times 10^9/l$ y/o recuento de plaquetas $<10 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Se deberá interrumpir el tratamiento con Nilotinib y controlar los hemogramas.</li> <li>2. Se deberá reanudar el tratamiento a las 2 semanas a la dosis previa cuando RAN <math>&gt;1,0 \times 10^9/l</math> y/o el recuento de plaquetas <math>&gt;20 \times 10^9/l</math>.</li> <li>3. Si el hemograma se mantiene bajo, puede necesitarse una reducción de la dosis a 400 mg una vez al día.</li> </ol>

\*RAN = Recuento absoluto de neutrófilos

Si se desarrolla toxicidad no hematológica clínicamente significativa, moderada o grave, el tratamiento debe suspenderse, 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, si la dosis anterior era 300 mg dos veces al día en pacientes con LMC de nuevo diagnóstico en fase crónica o de 400 mg dos veces al día en pacientes con LMC en fase crónica y fase acelerada resistentes o intolerantes a imatinib. Si la dosis anterior era 400 mg una vez al día en adultos, el tratamiento debe suspenderse. Si se considera clínicamente adecuado, deberá considerarse el escalado de la dosis a la dosis inicial de 300 mg dos veces al día en pacientes adultos con LMC de nuevo diagnóstico en fase crónica o a 400 mg dos veces al día en pacientes adultos con LMC en fase crónica o acelerada resistentes o intolerantes a imatinib.

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

V.04



bilirrubina y transaminasas hepáticas de Grado 3-4, deberá reducirse la dosis a 400 mg una vez al día o bien interrumpir el tratamiento. 1. Los niveles de bilirrubina y de transaminasas hepáticas deberán controlarse mensualmente o según esté indicado clínicamente.

#### *Pacientes de edad avanzada*

Aproximadamente el 12% de los individuos participantes en el ensayo de Fase III en pacientes con LMC de nuevo 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  $\geq 65$  años de edad comparada con adultos de entre 18 y 65 años.

#### *Insuficiencia renal*

No se han realizado ensayos clínicos en pacientes con insuficiencia renal.

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

#### *Insuficiencia hepática*

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

#### *Trastornos 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.

V.04

### Forma de administración

Nilotinib debe tomarse dos veces al día con aproximadamente unas 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 (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 especiales de empleo**

#### Mielosupresión

El tratamiento con Nilotinib se ha asociado a trombocitopenia, neutropenia y anemia (Grado 3-4 según el «Common Toxicity Criteria» del National Cancer Institute). Se produce con más frecuencia en pacientes con 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 cardíaca ventricular de forma dependiente de la concentración, medida por el intervalo QT del ECG en pacientes adultos.

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

En el 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

V.04

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 cardíaca congestiva, angina inestable o bradicardia clínicamente significativa.
- en tratamiento con fármacos antiarrítmicos u otras sustancias que puedan provocar una prolongación del intervalo QTc.

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

### Muerte súbita

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

También se hallaban presentes frecuentemente comorbilidades además del proceso maligno de base, así como medicamentos concomitantes. Las alteraciones de la repolarización ventricular pueden ser factores contributivos. No se han

V.04

notificado casos de muerte súbita en el ensayo de Fase III en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico.

#### Retención de líquidos y edema

Se observaron con poca frecuencia (0,1 a 1%) formas graves de retención de líquidos tales como derrame pleural, edema pulmonar y derrame pericárdico en un ensayo de Fase III en pacientes con LMC de nuevo diagnóstico, según estudios publicados. Se observaron acontecimientos similares en informes post-comercialización. El aumento rápido e inesperado del peso se debe investigar cuidadosamente. Si aparecen signos de retención grave de líquidos durante el tratamiento con nilotinib, se debe evaluar la etiología y tratar a los pacientes en consecuencia.

#### Acontecimientos cardiovasculares

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

#### Reactivación del virus de la hepatitis B

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

Los pacientes se deben someter a pruebas para detectar la infección por VHB antes de comenzar el tratamiento con Nilotinib. Se debe 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

V.04

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 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 ( $\text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,0032\% \text{ EI}$ ). Los niveles de transcritos de BCR-ABL deben ser evaluados antes y durante la suspensión del tratamiento.

La pérdida de respuesta molecular mayor ( $\text{RMM} = \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,1\% \text{ EI}$ ) o la pérdida confirmada de RM4 (dos medidas consecutivas separadas al menos por 4 semanas, mostrando una pérdida de RM4 ( $\text{RM4} = \text{BCR-ABL/ABL} \leq 0,01\% \text{ EI}$ )) 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 nuevo diagnóstico, el 1,1% de los pacientes tratados con 400 mg de nilotinib dos veces al día mostraron un aumento del colesterol total de Grado 3-4; sin embargo, no se observaron elevaciones de Grado 3-4 en el grupo de dosis de 300 mg dos veces al día. Se recomienda determinar los perfiles lipídicos antes de iniciar el tratamiento con Nilotinib, evaluarlos en el mes 3 y 6 después de iniciar el tratamiento y al menos anualmente durante el tratamiento crónico. Si se necesita un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (agente hipolipemiante), antes de iniciar el tratamiento puesto que algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa también se metabolizan por la vía de CYP3A4, ver 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 nuevo 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 Nilotinib 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 Nilotinib 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. En caso que no sea 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 e 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.

V.04

### Efecto de los alimentos

La biodisponibilidad de nilotinib aumenta con los alimentos. Nilotinib 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 zumo 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<sub>max</sub> prevista del estado estacionario de nilotinib mostró un aumento de 29%, 18% y 22%, respectivamente. Los ensayos clínicos han excluido pacientes con alanino 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 de Nilotinib contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

Nilotinib se metaboliza principalmente en el hígado y también es un sustrato de la glicoproteína-P (gp-P), una bomba de 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 inhibitorio sobre CYP3A4 y/o gp-P. El AUC de imatinib aumentó entre el 18% y el 39%, y el AUC de nilotinib aumentó entre el 18% y el 40%. Es poco probable que estos cambios sean clínicamente importantes.

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

### Sustancias que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de nilotinib

La rifampicina, un inductor potente del CYP3A4 disminuye la C<sub>max</sub> de nilotinib un 64% y reduce el AUC de nilotinib un 80%. No deben administrarse conjuntamente rifampicina y nilotinib.

V.04



La administración concomitante de otros medicamentos que inducen CYP3A4 (p.ej. fenitoína, carbamazepina, fenobarbital e 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<sub>max</sub> y disminución de un 34% del AUC<sub>0-∞</sub>). Nilotinib puede utilizarse de forma concomitante con esomeprazol y otros inhibidores de la bomba de protones, en caso necesario.

En un estudio publicado, no se observó ningún cambio significativo en la farmacocinética de nilotinib cuando se administró una dosis única de 400 mg de Nilotinib 10 horas después y 2 horas antes de famotidina. Por lo tanto, cuando es necesario el uso concomitante de un bloqueador H<sub>2</sub>, 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<sub>i</sub> inferior para CYP2C9 (K<sub>i</sub>=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). 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

V.04

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<sub>max</sub>) de midazolam oral (un sustrato del CYP3A4) 2,6 y 2,0 veces, respectivamente. Nilotinib es un inhibidor moderado del CYP3A4. Como resultado, la exposición sistémica de otros fármacos metabolizados principalmente por el CYP3A4 (p.ej. algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa) puede verse aumentada cuando se administren conjuntamente con nilotinib. Una monitorización apropiada y un ajuste de dosis pueden ser necesarios para fármacos que son sustratos del CYP3A4 y que tienen un estrecho margen terapéutico (incluyendo, pero no limitado a fentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, sirolimus y tacrolimus) cuando se administran conjuntamente con nilotinib.

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

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

#### Interacciones con alimentos

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

#### **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

V.04

reproducción Nilotinib no debería utilizarse durante el embarazo excepto si la situación clínica de la mujer requiere tratamiento con nilotinib. Si se utiliza durante el embarazo, la paciente debe estar informada del posible riesgo sobre el feto.

Si una mujer en tratamiento con nilotinib está considerando quedarse embarazada, se puede considerar la suspensión del tratamiento siguiendo los criterios de elegibilidad de suspensión del tratamiento como se describe en las secciones "Posología y Forma de Administración" y "Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo". 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. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes. Nilotinib no debe utilizarse durante la lactancia.

#### Fertilidad

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

#### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Nilotinib no tiene influencia en la capacidad para conducir o utilizar maquinaria o es insignificante. Sin embargo, 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

Según bibliografía

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a Nilotinib de un total de 717 pacientes adultos 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

V.04

veces al día (n=279) y de un ensayo abierto y multicéntrico de Fase II en pacientes adultos con LMC resistentes o intolerantes a imatinib en fase crónica (n=321) y en fase acelerada (n=137) tratados a la dosis recomendada de 400 mg dos veces al día. También se proporciona información de seguridad de dos estudios de suspensión del tratamiento con Nilotinib.

*En pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico*

La duración mediana de la exposición fue de 60,5 meses (intervalo 0,1-70,8 meses).

Las reacciones adversas no hematológicas más frecuentes ( $\geq 10\%$ ) 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  $\geq 5\%$ ) 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 hipertrigliceridemia ( $< 1\%$ ). Se observó derrame pleural y pericárdico, independientemente de la causalidad, en un 2% y en  $< 1\%$  de pacientes, respectivamente, en tratamiento con Nilotinib 300 mg dos veces al día. Se notificó hemorragia gastrointestinal, independientemente de la causalidad, en un 3% de estos pacientes.

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

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

V.04

*En pacientes con LMC en fase crónica y fase acelerada resistente o intolerante a imatinib*

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a nilotinib de 458 pacientes adultos en un ensayo abierto y multicéntrico de Fase II en pacientes con LMC resistentes o intolerantes a imatinib en fase crónica (n=321) y fase acelerada (n=137) tratados a la dosis recomendada de 400 mg dos veces al día.

Las reacciones adversas no hematológicas más frecuentes ( $\geq 10\%$ ) relacionadas con el fármaco fueron erupción, prurito, náuseas, fatiga, cefalea, vómitos, mialgia, estreñimiento y diarrea. La mayoría de estas reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada. De forma menos frecuente ( $< 10\%$  y  $\geq 5\%$ ) se observaron alopecia, espasmos musculares, disminución del apetito, artralgia, dolor abdominal, dolor óseo, edema periférico, astenia, dolor abdominal superior, sequedad en la piel, eritema y dolor en las extremidades y fueron de intensidad leve a moderada (Grado 1 o 2). Se produjo una interrupción del tratamiento debida a reacciones adversas en el 16% de los pacientes en fase crónica y en el 10% de los pacientes en fase acelerada.

La toxicidad hematológica derivada del tratamiento incluyó mielosupresión: trombocitopenia (31%), neutropenia (17%) y anemia (14%). En  $< 1\%$  de los pacientes en tratamiento con nilotinib apareció derrame pleural y pericárdico así como complicaciones derivadas de la retención de líquidos. Se observó insuficiencia cardíaca en un  $< 1\%$  de los pacientes. Se notificó hemorragia gastrointestinal y del SNC en el 1% y  $< 1\%$  de los pacientes, respectivamente.

Se observó un valor de QTcF superior a 500 ms en  $< 1\%$  de los pacientes. No se observaron episodios de «Torsades de Pointes» (transitorios o sostenidos).

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

En la Tabla a continuación se muestran las reacciones adversas no hematológicas (excepto los valores de laboratorio anormales) que se notificaron en al menos el 5% de los pacientes adultos en los ensayos clínicos con nilotinib, que han servido como base para las indicaciones aprobadas.

Estas se ordenan por frecuencias, apareciendo primero las más frecuentes, utilizando una precisión decimal para porcentajes y la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ) o frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

**Reacciones adversas no hematológicas ( $\geq 5\%$  de todos los pacientes) \***

Clasificación de órganos del sistema/ Reacción adversa	LMC-FC de nuevo diagnóstico 300 mg dos veces al día n=279			LMC-FC y LMC-FA resistente o intolerante a imatinib 400 mg dos veces al día n=458				
	Análisis a los 60 meses			Análisis a los 24 meses				
	Frecuencia	Todos los grados	Grado 3-4	Frecuencia	Todos los grados	Grado 3-4	LMC-FC n=321 Grado 3-4	LMC-FC n=137 Grado 3-4
		%	%		%	%	%	%
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>								
Disminución del apetito**	Frecuentes	4	0	Frecuentes	8	<1	<1	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>								
Cefalea	Muy frecuentes	16	2	Muy frecuentes	15	1	2	<1
<b>Trastornos gastrointestinales</b>								
Náuseas	Muy frecuentes	14	<1	Muy frecuentes	20	<1	<1	<1
Estreñimiento	Frecuentes	10	0	Muy frecuentes	12	<1	<1	0
Diarrea	Frecuentes	9	<1	Muy frecuentes	11	2	2	<1
Vómitos	Frecuentes	6	0	Muy frecuentes	10	<1	<1	0
Dolor abdominal superior	Muy frecuentes	10	1	Frecuentes	5	<1	<1	0
Dolor abdominal	Frecuentes	6	0	Frecuentes	6	<1	<1	<1
Dispepsia	Frecuentes	5	0	Frecuentes	3	0	0	0
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>								
Erupción	Muy frecuentes	33	<1	Muy frecuentes	28	1	2	0
Prurito	Muy frecuentes	18	<1	Muy frecuentes	24	<1	<1	0
Alopecia	Muy frecuentes	10	0	Frecuentes	9	0	0	0
Sequedad de la piel	Frecuentes	10	0	Frecuentes	5	0	0	0
Eritema	Frecuentes	3	0	Frecuentes	5	<1	<1	0
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>								
Mialgia	Muy frecuentes	10	<1	Muy frecuentes	10	<1	<1	<1

V.04

Espasmos musculares	Frecuentes	9	0	Frecuentes	8	<1	<1	0
Artralgia	Frecuentes	8	<1	Frecuentes	7	<1	1	0
Dolor óseo	Frecuentes	4	0	Frecuentes	6	<1	<1	0
Dolor en las extremidades	Frecuentes	5	<1	Frecuentes	5	<1	<1	<1
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>								
Fatiga	Muy frecuentes	12	0	Muy frecuentes	17	1	1	<1
Astenia	Frecuentes	9	<1	Frecuentes	6	<1	0	<1
Edema periférico	Frecuentes	5	0	Frecuentes	6	0	0	0

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

\*\* También incluye el término anorexia

Las siguientes reacciones adversas se notificaron en pacientes adultos en los ensayos clínicos con Nilotinib, con una frecuencia menor del 5%. También se notifican los valores anormales de laboratorio muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), no incluidos en la Tabla previa. Estas reacciones adversas se incluyen basadas en la relevancia clínica.

#### *Infecciones e infestaciones:*

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

Poco frecuentes: neumonía, infección del tracto urinario, gastroenteritis, bronquitis, infección por el virus del herpes, candidiasis (incluyendo candidiasis oral).

Frecuencia no conocida: sepsis, absceso subcutáneo, absceso anal, forúnculo, tinea pedis, reactivación del virus de la hepatitis B.

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

Frecuentes: papiloma en la piel.

Frecuencia no conocida: papiloma oral, paraproteinemia.

#### *Trastornos de la sangre y del sistema linfático:*

Frecuentes: leucopenia, eosinofilia, neutropenia febril, pancitopenia, linfopenia.

Poco frecuentes: trombocitopenia, leucocitosis.

V.04

*Trastornos del sistema inmunológico:*

Frecuencia no conocida: hipersensibilidad.

*Trastornos endócrinos:*

Poco frecuentes: hipertiroidismo, hipotiroidismo.

Frecuencia no conocida: hiperparatiroidismo secundario, tiroiditis.

*Trastornos del metabolismo y de la nutrición:*

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

Frecuentes: desequilibrio de electrolitos (incluyendo hipomagnesemia, hiperfosfatemia, hipopotasemia, hiponatremia, hipocalcemia, hipercalcemia, hiperfosfatemia), diabetes mellitus, hiperglucemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia.

Poco frecuentes: deshidratación, aumento del apetito, dislipidemia, gota.

Frecuencia no conocida: hiperuricemia, hipoglucemia...

*Trastornos psiquiátricos:*

Frecuentes: insomnio, depresión, ansiedad.

Frecuencia no conocida: desorientación, estado confusional, amnesia, disforia.

*Trastornos del sistema nervioso:*

Frecuentes: mareo, hipoestesia, neuropatía periférica, parestesia.

Poco frecuentes: hemorragia intracraneal, ictus isquémico, ataque isquémico transitorio, infarto cerebral, migraña, pérdida de conciencia (incluyendo síncope), temblor, trastornos en la atención, hiperestesia.

Frecuencia no conocida: accidente cerebrovascular, edema cerebral, neuritis óptica, letargia, disestesia, síndrome de las piernas inquietas.

*Trastornos oculares:*

Frecuentes: hemorragia ocular, edema periorbital, prurito ocular, conjuntivitis, sequedad ocular (incluyendo xeroftalmia).

Poco frecuentes: alteración visual, visión borrosa, hemorragia conjuntival, reducción de la agudeza visual, edema palpebral, fotopsia, hiperemia (escleral,

V.04



conjuntival, ocular), irritación ocular.

Frecuencia no conocida: papiloedema, coriorretinopatía, diplopía, fotofobia, hinchazón en los ojos, blefaritis, dolor ocular, conjuntivitis alérgica, enfermedad de la superficie ocular...

*Trastornos del oído y del laberinto:*

Frecuentes: vértigo.

Frecuencia no conocida: trastornos de audición, dolor de oído, tinnitus.

*Trastornos cardíacos:*

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

Poco frecuentes: insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, enfermedad arterial coronaria, soplo cardíaco, derrame pericárdico, cianosis.

Frecuencia no conocida: disfunción ventricular, pericarditis, disminución de la fracción de eyección.

*Trastornos vasculares:*

Frecuentes: hipertensión, sofocos, estenosis arterial periférica.

Poco frecuentes: crisis hipertensiva, claudicación intermitente, enfermedad arterial oclusiva periférica, extremidad con estenosis arterial, hematoma, arteriosclerosis.

Frecuencia no conocida: shock hemorrágico, hipotensión, trombosis.

*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:*

Frecuentes: disnea, disnea por esfuerzo, epistaxis, tos, disfonía.

Poco frecuentes: edema pulmonar, derrame pleural, enfermedad pulmonar intersticial, dolor pleural, pleuresía, dolor faringolaríngeo, irritación de garganta.

Frecuencia no conocida: hipertensión pulmonar, respiración sibilante, dolor orofaríngeo.

*Trastornos gastrointestinales:*

Frecuentes: pancreatitis, distensión abdominal, molestias abdominales, disgeusia,

V.04

flatulencia.

Poco frecuentes: hemorragia gastrointestinal, melena, úlceras en la boca, reflujo gastroesofágico, estomatitis, dolor esofágico, boca seca, gastritis, sensibilidad en los dientes.

Frecuencia no conocida: perforación de úlcera gastrointestinal, hemorragia retroperitoneal, hematemesis, úlcera gástrica, esofagitis ulcerativa, subileus, enterocolitis, hemorroides, hernia de hiato, hemorragia rectal, gingivitis.

#### *Trastornos hepatobiliares:*

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

Frecuentes: función hepática anormal.

Poco frecuentes: hepatotoxicidad, hepatitis tóxica, ictericia.

Frecuencia no conocida: colestasis, hepatomegalia.

#### *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:*

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

Poco frecuentes: erupción exfoliativa, erupción debida al medicamento, dolor en la piel, equimosis, hinchazón facial.

Frecuencia no conocida: eritema multiforme, eritema nodoso, úlceras en la piel, síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar, petequias, fotosensibilidad, ampollas, quistes dérmicos, hiperplasia sebácea, atrofia de la piel, hipertrofia de la piel, exfoliación de la piel, hiperpigmentación de la piel, hiperqueratosis, psoriasis.

#### *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:*

Frecuentes: dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético, dolor de espalda, dolor en el costado, dolor en el cuello, debilidad muscular.

Poco frecuentes: rigidez musculoesquelética, hinchazón articular.

Frecuencia no conocida: artritis.

#### *Trastornos renales y urinarios:*

Frecuentes: polaquiuria.

Poco frecuentes: disuria, urgencia miccional, nocturia.

Frecuencia no conocida: insuficiencia renal, hematuria, incontinencia urinaria, cromaturia.

V.04

*Trastornos del aparato reproductor y de la mama:*

Poco frecuentes: dolor en las mamas, ginecomastia, disfunción eréctil.

Frecuencia no conocida: 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 cardiaco), dolor, molestia torácica, malestar.

Poco frecuentes: edema facial, edema gravitacional, síndrome pseudogripal, escalofríos, sensación de cambio en la temperatura corporal (incluyendo sensación de calor y de frío).

Frecuencia no conocida: 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 la creatinina fosfoquinasa sanguínea, disminución de peso, aumento de la insulina sanguínea, disminución de globulinas.

Poco frecuentes: aumento del lactato deshidrogenasa sanguínea, disminución de la glucosa sanguínea, aumento de la urea sanguínea

Frecuencia no conocida: aumento de la troponina, aumento de la bilirrubina no conjugada en la sangre, aumento de la hormona paratiroidea sanguínea, disminución de la insulina sanguínea, disminución del péptido C de insulina.

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

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

	<b>LMC-FC de nuevo diagnóstico 300 mg dos veces al día</b>	<b>LMC-FC y LMC-FA resistente o intolerante a imatinib 400 mg dos veces al día</b>	
	<b>N = 279 (%)</b>	<b>LMC-FC</b>	<b>LMC-FA</b>

V.04

		n=321 (%)	n=137 (%)
<b>Parámetros hematológicos</b>			
Mielosupresión			
Neutropenia	12	31	42
- Trombocitopenia	10	30	42
- Anemia	4	11	27
<b>Parámetros bioquímicos</b>			
- Creatinina aumentada	0	1	<1
- Lipasa aumentada	9	18	18
- SGOT (AST) aumentada	1	3	2
- SGPT (ALT) aumentada	4	4	4
- Hipofosfatemia	7	17	15
- Bilirrubina aumentada (total)	4	7	9
- Glucosa elevada	7	12	6
- 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.

\*\* Parámetros no recogidos

### **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 RLT, 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.

En un estudio clínico de Fase II con pacientes de LMC Ph+ en fase crónica en tratamiento con nilotinib previamente tratados con imatinib (N = 126), se notificaron un 42,1% de síntomas musculoesqueléticos durante el primer el año de la suspensión frente a un 14,3% en el año anterior en tratamiento con nilotinib.

### **Descripción de las reacciones adversas seleccionadas**

#### Muerte súbita

Se han notificado casos poco frecuentes (0,1 a 1%) de muertes súbitas en los ensayos 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

V.04

con antecedentes de enfermedad cardíaca o factores de riesgo cardíacos significativos.

#### Reactivación de la hepatitis B

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

#### **Experiencia post-comercialización**

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

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

#### **Sobredosis**

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

#### **Presentación:**

Envases con 120 cápsulas duras (15 blíster con 8 capsulas cada uno)

#### **CONSERVACIÓN**

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

**“Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No se lo recomienda a otras personas.”**

V.04

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

**MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD  
CERTIFICADO N°:.....

Elaborado por: **LABORATORIO LKM S.A.**

Lynch 3461/63, CABA, Argentina.

Dirección Técnica: Eduardo Bruzzone, Farmacéutico

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

Fecha última revisión...../...../.....

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



PAPICCIO Cinthia Natali  
CUIL 27299524243



GUERRERO MEDINA Marcelo  
CUIL 20327566831



PROYECTO DE ROTULO/BLISTER

**TIBONIL**  
**NILOTINIB 150 MG**

**Cápsulas duras**

**Vía Oral**

Lote N°

Vencimiento



PAPICCIO Cinthia Natali  
CUIL 27299524243



GUERRERO MEDINA Marcelo  
CUIL 20327566831



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

PROYECTO DE ROTULO/BLISTER

TIBONIL

NILOTINIB 200 MG

Cápsulas duras

Vía Oral

Lote N°

Vencimiento

  
anmat  
PAPICCIO Cinthia Natali  
CUIL 27299524243  
V.3.03

  
anmat  
GUERRERO MEDINA Marcelo  
CUIL 20327566831

  
anmat

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



PROYECTO DE ROTULO

**Envase secundario**  
**TIBONIL**  
**NILOTINIB 150 MG**  
**Cápsulas duras**  
**Vía Oral**

*Industria Argentina*

*Venta bajo receta archivada*

Lote N°

Vencimiento

Cada cápsula contiene:

Nilotinib (como clorhidrato monohidrato)..... 150 mg

Excipientes

Lactosa Monohidrato, Crospovidona, Poloxamero188, Dióxido de silicio, Estearato de Magnesio

Composición de las capsulas: (CI47005) DC Yellow 10 , (CI 14.720) FDC Azorrubina , (CI 16035) FDC Red 40 ,(CI 77891) Dióxido de Titanio, Gelatina Incolora..... c.s.p.

Posología: ver prospecto adjunto.

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

Contenido: Envases con 120 cápsulas duras (15 blíster con 8 capsulas cada uno)

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

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

**MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°:.....

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

Elaborado por: **LABORATORIO L**

Lynch 3461/63, CABA, Argent

Dirección Técnica: Eduardo Bruzzone - ]

**ANTE CUALQUIER DUDA, CONSULTE A SU MÉDICO**

anmat

PAPICCIO Cinthia Natali  
CUIL 27299524243

Vs.04

anmat

GUERRERO MEDINA Marcelo  
CUIL 20327566831

PROYECTO DE ROTULO

Envase secundario

**TIBONIL**  
**NILOTINIB 200 MG**  
**Cápsulas duras**  
**Vía Oral**

*Industria Argentina*

*Venta bajo receta archivada*

Lote N°

Vencimiento

Cada cápsula contiene:

Nilotinib (como clorhidrato monohidrato)..... 200 mg

Excipientes

Lactosa Monohidrato, Crospovidona, Poloxamero188, Dióxido de silicio, Estearato de Magnesio

Composición de las capsulas: (CI 47.005) DC Yellow 10 ,(CI 15.985) FDC Yellow 6, (CI 77891) Dióxido de Titanio , Gelatina incolora ..... c.s.p.

Posología: ver prospecto adjunto.

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

Contenido: Envases con 120 cápsulas duras (15 blíster con 8 capsulas cada uno)

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

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

**MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD  
CERTIFICADO N°:.....

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

Elaborado por: **LABORATORIO L**

Lynch 3461783 CABA, Argent

Dirección Técnica: Eduardo Bruzzone -

**ANTE CUALQUIER DUDA, CONSULTE A SU MÉDICO**

  
anmat

PAPICCIO Cinthia Natali  
CUIL 27299524243

Vs.04

  
anmat

GUERRERO MEDINA Marcelo  
CUIL 20327566831

Buenos Aires, 21 DE ENERO DE 2019.-

**DISPOSICIÓN N° 736**

**ANEXO**

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

**CERTIFICADO N° 58903**

El Administrador 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: LABORATORIO LKM S.A.

N° de Legajo de la empresa: 7026

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: TIBONIL

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)**

LACTOSA MONOHIDRATO 117,08 mg POLVO  
CROSPVIDONA 11,93 mg POLVO  
POLOXAMERO 188 2,39 mg POLVO  
DIOXIDO DE SILICIO 1,58 mg POLVO  
ESTEARATO DE MAGNESIO 1,58 mg POLVO  
COLORANTE AMARILLO DE QUINOLINA (CI 47005) 0,0398 mg CÁPSULA  
AZORRUBINA LACA ALUMINICA (CI 14720) 0,0375 mg CÁPSULA  
COLORANTE ROJO ALLURA AC (CI 16035) 0,0842 mg CÁPSULA  
DIOXIDO DE TITANIO 0,2185 mg CÁPSULA  
GELATINA CSP 76,5 mg CÁPSULA

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC

Contenido por envase primario: BLÍSTER CONTENIENDO 8 CÁPSULAS DURAS.

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: - ESTUCHE MÚLTIPLE CONTENIENDO 120 CÁPSULAS DURAS (3 ENVASES UNITARIOS CONTENIENDO 5 BLÍSTERES CON 8 CÁPSULAS DURAS CADA UNO)

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

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE08

Acción terapéutica: Agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína quinasa.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con: -

Leucemia mieloide crónica (LMC) cromosoma Filadelfia positivo, de nuevo diagnóstico, en fase crónica, - 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.

### 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 LKM S.A.	Disp. 7977/15	LYNCH 3461/63	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 LKM S.A.	Disp. 7977/15	LYNCH 3461/63	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

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



Secretaría de  
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Presidencia de la Nación

QUALITY PHARMA S.A.	Dispo.1943/16	GRAL. VILLEGAS 1320/1510	SAN JUSTO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
---------------------	---------------	-----------------------------	--------------------------------	------------------------

Nombre comercial: TIBONIL

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 156,11 mg POLVO  
CROSPROVIDONA 15,91 mg POLVO  
POLOXAMERO 188 3,18 mg POLVO  
DIOXIDO DE SILICIO 2,1 mg POLVO  
ESTEARATO DE MAGNESIO 2,1 mg POLVO  
COLORANTE AMARILLO DE QUINOLINA (CI 47005) 0,1254 mg CÁPSULA  
COLORANTE AMARILLO OCASO (CI 15985) 0,0031 mg CÁPSULA  
DIOXIDO DE TITANIO 0,3731 mg CÁPSULA  
GELATINA CSP 104,5 mg CÁPSULA

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC

Contenido por envase primario: BLÍSTER CONTENIENDO 8 CÁPSULAS DURAS.

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE MÚLTIPLE CONTENIENDO 120 CÁPSULAS DURAS (3 ENVASES UNITARIOS CONTENIENDO 5 BLÍSTERES CON 8 CÁPSULAS DURAS CADA UNO)

Presentaciones: 120

Período de vida útil: 24 MESES

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



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: L01XE08

Acción terapéutica: Agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína quinasa.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con: -  
Leucemia mieloide crónica (LMC) cromosoma Filadelfia positivo, de nuevo diagnóstico, en fase crónica, - 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.

### 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 LKM S.A.	Disp. 7977/15	LYNCH 3461/63	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b) Acondicionamiento primario:

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



Secretaría de  
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Presidencia de la Nación

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO LKM S.A.	Disp. 7977/15	LYNCH 3461/63	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
QUALITY PHARMA S.A.	Dispo.1943/16	GRAL. VILLEGAS 1320/1510	SAN JUSTO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente Nº: 1-0047-2000-000300-17-1



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

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  
(C1087AAT), CABA

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