



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

8 0 6 6

BUENOS AIRES,

25 JUL 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012742-12-4 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LANCASTER PHARMA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de

*[Handwritten signature]*



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

**DISPOSICIÓN N°**

**8 0 6 6**

Gestión de Información Técnica.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que asimismo, dicha área técnica informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que por expediente 1-0047-0000-13067-14-3 la firma recurrente presentó el Plan de Gestión de Riesgo ante el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

**DISPOSICIÓN Nº**

8 0 6 6

1490/92 y del Decreto 101 de fecha 16 de diciembre 2015.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial NILOTINIB FADA y nombre/s genérico/s NILOTINIB, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por LANCASTER PHARMA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º- Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda:

*J M*



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

**DISPOSICIÓN Nº**

**8 0 6 6**

“ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº...”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación 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 y presentar el Plan de Gestión de Riesgo debidamente aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia.

ARTICULO 6º - Establécese que la firma LANCASTER PHARMA S.A. deberá cumplir el Plan de Gestión de Riesgo, el cual deberá encontrarse aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

ARTICULO 7º.- En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 8º- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 9º- Regístrese. Inscribáse en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado,



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

**8 0 6 6**

haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente.

Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-012742-12-4

DISPOSICIÓN Nº:

*M.*  
*g*

**8 0 6 6**

**Dr. ROBERTO LEDE**  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD  
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº:

**8 0 6 6**

Nombre comercial: NILOTINIB FADA.

Nombre/s genérico/s: NILOTINIB.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LAPRIDA 43, AVELLANEDA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA.

Nombre Comercial: NILOTINIB FADA.

Clasificación ATC: L01XE08.

Indicación/es autorizada/s: NILOTINIB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA (LMC) CROMOSOMA FILADELFIA POSITIVO EN FASE CRONICA 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

*[Handwritten signature and initials]*



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

CRISIS BLASTICA

Concentración/es: 150 mg DE NILOTINIB (COMO CLORHIDRATO MONO HIDRATADO 165,45 mg).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: NILOTINIB 150 mg (COMO CLORHIDRATO MONO HIDRATADO 165,45 mg).

Excipientes: LACTOSA MONOHIDRATO 117,08 mg, CROSPOLIDONA 11,92 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1,50 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 1,50 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 28, 56, 84, 112 Y 280 CÁPSULAS, SIENDO LAS ÚLTIMAS DOS PRESENTACIONES PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 28, 56, 84, 112 Y 280 CÁPSULAS, SIENDO LAS ÚLTIMAS DOS PRESENTACIONES PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Nombre Comercial: NILOTINIB FADA

Clasificación ATC: L01XE08.

Indicación/es autorizada/s: NILOTINIB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA (LMC) CROMOSOMA FILADELFIA POSITIVO EN FASE CRONICA 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 BLASTICA.

Concentración/es: 200 mg DE NILOTINIB (COMO CLORHIDRATO MONO HIDRATADO 220,60 mg).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: NILOTINIB 200 mg (COMO CLORHIDRATO MONO HIDRATADO 220.60 mg).

Excipientes: LACTOSA MONOHIDRATO 155,88 mg, CROSPVIDONA 15,90 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 2,11 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 2,11 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 28, 56, 84, 112 Y 280 CÁPSULAS, SIENDO LAS ÚLTIMAS DOS PRESENTACIONES PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

*[Handwritten signature]*





**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 28, 56, 84, 112 Y 280 CÁPSULAS, SIENDO LAS ÚLTIMAS DOS PRESENTACIONES PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN Nº:

8 0 6 6

**Dr. ROBERTO LEDE**  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S  
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

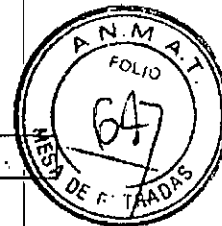
DISPOSICIÓN ANMAT N°

**8 0 6 6**

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'R. León', written over a large, thin, curved line that spans across the signature area.

**Dr. ROBERTO LEÓN**  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.

9. Proyecto de Rótulos



**NILOTINIB FADA**  
**NILOTINIB CLORHIDRATO 150 mg**  
Cápsulas duras

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Envase conteniendo 28 cápsulas

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA**

Cada Cápsula de 150 mg contiene

Nilotinib (como 165,45 mg de clorhidrato monohidratado)	150,00 mg
Lactosa monohidrato	117,08 mg
Crospovidona	11,92 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,50 mg
Estearato de Magnesio	1,50 mg

8066  
25 JUL 2016

Posología y forma de administración: Ver prospecto adjunto.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N° .....

Lote N°: .....

Fecha de vencimiento: .....

CONSERVAR EN EL ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURAS INFERIORES A  
LOS 30 °C

Director Técnico: Sebastián Leandro


Elaborado por:

LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.  
Tabaré 1641/45 – Pompeya – Bs.As. - Rep.Argentina

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA  
DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

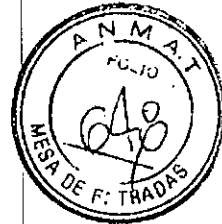
"ESTE MEDICAMENTO TIENE PLAN DE GESTION DE RIESGO"

Nota: el mismo diseño para las presentaciones de 56, 84, 112 y 280

  
Laboratorio Internacional Argentino S.A.  
Sebastián Leandro  
Gerente y a Calidad  
Director Técnico  
Farmacéutico M.N. 14.749

Proyecto de Rótulos

8 0 6 6



**NILOTINIB FADA**  
**NILOTINIB CLORHIDRATO 200 mg**  
Cápsulas duras

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Envase conteniendo 28 cápsulas

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA**

Cada Cápsula de 200 mg contiene

Nilotinib (como 220,60 mg de clorhidrato monohidratado)	200,00 mg
Lactosa monohidrato	155,88 mg
Crospovidona	15,90 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,11 mg
Estearato de Magnesio	2,11 mg

Posología y forma de administración: Ver prospecto adjunto.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N° .....

Lote N°: .....

Fecha de vencimiento: .....

CONSERVAR EN EL ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURAS INFERIORES A  
LOS 30 °C

Director Técnico: Sebastián Leandro

Elaborado por:

LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.  
Tabaré 1641/45 – Pompeya – Bs.As.- Rep.Argentina

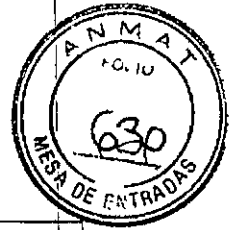
MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA  
DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"ESTE MEDICAMENTO TIENE PLAN DE GESTION DE RIESGO"

Nota: el mismo diseño para las presentaciones de 56, 84, 112 y 280

Sebastián Leandro  
Director Técnico  
Farmacéutico R.N. 14.749

8066



8. Proyecto de Prospectos

**NILOTINIB FADA**  
**NILOTINIB 150 mg y 200 mg**  
Cápsulas

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina


**FORMULA CUALICUANTITATIVA**

Cada Cápsula de 150 mg contiene

Nilotinib (como 165,45 mg de clorhidrato monohidratado)	150,00 mg
Lactosa monohidrato	117,08 mg
Crospovidona	11,92 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,50 mg
Estearato de Magnesio	1,50 mg

Cada Cápsula de 200 mg contiene

Nilotinib (como 220,60 mg de clorhidrato monohidratado)	200,00 mg
Lactosa monohidrato	155,88 mg
Crospovidona	15,90 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,11 mg
Estearato de Magnesio	2,11 mg

  
Industria Internacional Argentina S.A.  
Ezequiel Loandro  
Gerente General  
Farmacéutico M.N. 14.749



8066

## ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

## INDICACIONES


Nilotinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide 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.

## FARMACOLOGÍA CLÍNICA

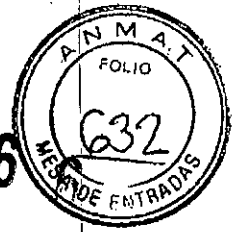
### Propiedades farmacodinámicas

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

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

  
Laboratorio Internacional Argentino S.A.  
Sra. Susana Leandro  
Gerente de Calidad  
Director Técnico  
Farmacéutico M.C. 14.748

806



### **Propiedades farmacocinéticas**

**Absorción** Se alcanzaron concentraciones pico de nilotinib 3 horas después de la administración oral. La absorción de nilotinib después de la administración oral fue de aproximadamente el 30%. En voluntarios sanos, cuando Nilotinib se administró junto con la comida aumentaron la Cmax y el area bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) de nilotinib en un 112% y un 82%, respectivamente, en comparación a las condiciones de ayuno. La administración de Nilotinib 30 minutos o 2 horas después de la comida aumentó la biodisponibilidad de nilotinib en un 29% o un 15%, respectivamente.


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

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

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

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

**Características en pacientes** Las condiciones en el estado estacionario se alcanzaron en el día 8. Se observó un aumento en la exposición plasmática a nilotinib entre la primera

  
Laboratorio Farmacológico Argentino S.A.  
Sobremonte, Leonardo  
Gerente General  
Director Técnico  
Farmacéutico I.A.N. 14.743

8086



dosis y el estado estacionario de 2 veces para la dosis diaria y de 3,8 veces para la dosis semanal. La vida media de eliminación aparente estimada a partir de la farmacocinética a dosis múltiples con dosis diarias fue de aproximadamente 17 horas. La variabilidad interpaciente en la farmacocinética de nilotinib fue de moderada a alta.

#### Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

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

Laboratorio Latinoamericano S.A.  
Sebastián Lechuga  
Gerente General  
Director Técnico  
Farmacéutico M.N. 14.740



8063



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

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

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


No se han realizado estudios de carcinogenicidad con nilotinib.

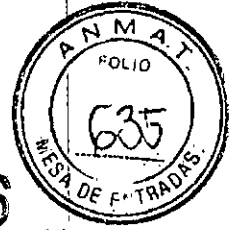
#### POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

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

La dosis recomendada de Nilotinib es de 400 mg dos veces al día. El tratamiento debe prolongarse mientras continúe el beneficio para el paciente.

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 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.

  
Laboratorio Internacional Argentino S.A.  
Superación Laborato  
Gerente en Cuidado  
Director Técnico  
Farmacéutico M.M. 14.740



8066

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

**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.

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

**Aumento de la lipasa sérica:** Para elevaciones de lipasa sérica de Grado 3-4, deberá reducirse la dosis a 400 mg una vez al día o bien interrumpir el tratamiento. El nivel de lipasa sérica deberá controlarse mensualmente o según esté indicado clínicamente.


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

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

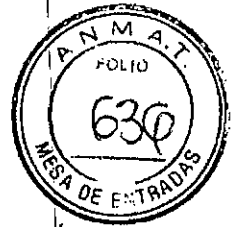
**Niños y adolescentes** Nilotinib no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

**Pacientes ancianos** Aproximadamente el 30% de los individuos participantes en los ensayos clínicos tenían 65 años ó más. No se observaron diferencias importantes respecto a la seguridad y eficacia en pacientes de 65 años de edad comparado con adultos de entre 18 y 65 años.

**Pacientes con insuficiencia renal** No se han realizado ensayos clínicos en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia renal no se espera una disminución en el

  
Laboratorio Internacional Argentino S.A.  
Subsistencia Lezandri  
Carril de Grados  
Buzón Técnico  
Farmacología MAN. 14.749

8066



aclareamiento corporal total, puesto que nilotinib y sus metabolitos no se excretan por vía renal.

**Pacientes con insuficiencia hepática** Nilotinib no se ha investigado en pacientes con insuficiencia hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática deberán tratarse con precaución

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

#### **CONTRAINDICACIONES**


Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

#### **ADVERTENCIAS**

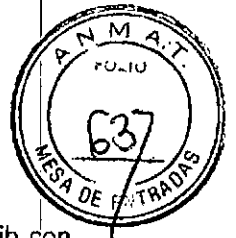
**Mielosupresión** El tratamiento con Nilotinib se ha asociado a trombocitopenia, neutropenia y anemia (Grado 3-4 según el «Common Toxicity Criteria» del National Cancer Institute). Se produce con más frecuencia en pacientes con LMC en fase acelerada. Deberán realizarse hemogramas completos cada dos 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.

#### **PRECAUCIONES**

  
Laboratorio de Farmacología y Toxicología  
Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica  
Secretaría de Salud  
Farmacología M.N. 44,769

8066



**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, moxifloxacina, claritromicina, telitromicina, ritonavir). En caso que se requiera el tratamiento con alguno de estos fármacos, se recomienda interrumpir el tratamiento con Nilotinib, si es posible (ver sección 4.5). En caso que no sea posible la interrupción temporal del tratamiento con Nilotinib, 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. fenitoina, 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.

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

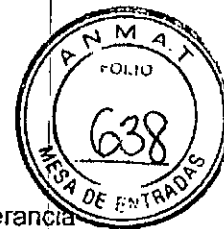
**Efecto de los alimentos** La biodisponibilidad de nilotinib aumenta con los alimentos. No deberá tomarse Nilotinib junto a la comida ni en las 2 horas siguientes. No se deberá ingerir alimentos durante al menos una hora después de tomar el medicamento. Debe evitarse tomar zumo de pomelo y otros alimentos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

**Insuficiencia hepática** No se ha investigado Nilotinib en pacientes con insuficiencia hepática. Los ensayos clínicos han excluido pacientes con alanina transaminasa (ALT) y/o aspartato transaminasa (AST) >2,5 veces (ó >5, si está relacionado con la enfermedad) al límite superior del intervalo normal y/o bilirrubina total >1,5 veces al límite superior del intervalo normal. El metabolismo de 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.

  
Laboratorio Farmacéutico Argentino S.A.  
S. de Gestión Laboral  
General de Gestión  
Buenos Aires, Argentina  
FARMACÉUTICA ARGENTINA S.A. 14.7/03

3066




**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**

Sustancias que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de nilotinib Nilotinib se metaboliza principalmente en el hígado y también es un sustrato de la glicoproteína P (Pgp), una bomba de eflujo de múltiples fármacos. Por lo tanto, la absorción y subsiguiente eliminación de nilotinib absorbido sistémicamente, pueden verse influenciadas por sustancias que afecten a CYP3A4 y/o a Pgp. 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, movifloxacina, claritromicina y telitromicina. También podría esperarse un aumento en la exposición a nilotinib con inhibidores moderados de CYP3A4. Deberán considerarse tratamientos concomitantes alternativos sin inhibición o con una mínima inhibición de CYP3A4.

**Sustancias que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de nilotinib** Los inductores potentes de la actividad de CYP3A4 pueden aumentar el metabolismo de nilotinib, y disminuir, por lo tanto, las concentraciones plasmáticas de nilotinib. La administración concomitante de medicamentos que inducen CYP3A4 (p.ej. fenitoina, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital e hierba de San Juan) es 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, por lo tanto la absorción de nilotinib podría verse reducida por sustancias que suprimen la secreción ácida gástrica. No se recomienda el uso concomitante de Nilotinib con antiácidos, bloqueantes H<sub>2</sub>, o inhibidores de la bomba de protones.

  
Laboratorio de Farmacología  
Sebastián Lombardo  
Gerente de Calidad  
Dirección de  
Farmacología M.I. 14.749

8066




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

**Medicamentos antiarrítmicos y otras sustancias que pueden prolongar el intervalo QT** 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 y metadona.

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

#### **Embarazo y lactancia**

**Embarazo** No existen datos sobre la utilización de Nilotinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo en seres humanos. Nilotinib no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese

  
Laboratorio Nilotinib S.A.  
Calle 14 de Julio, 14700  
Caracas, Venezuela  
Dirección: Caracas  
Farmacéutica S.A. 14.700



claramente necesario. Si se utiliza durante el embarazo, la paciente debe estar informada del posible riesgo sobre el feto.

Se deberá advertir a las mujeres con posibilidad de quedarse embarazadas que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Nilotinib.

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


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

No se han realizado estudios de los efectos con nilotinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Los pacientes que sufran mareos, fatiga, alteraciones de la vista u otros efectos adversos con un posible impacto sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas de forma segura, deberán abstenerse de realizar estas actividades mientras se mantengan estos efectos adversos.

#### **REACCIONES ADVERSAS**

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a Nilotinib de 438 pacientes en un ensayo abierto y multicéntrico. En el momento del cierre de datos, el 46% de pacientes con LMC en fase crónica (LMC-FC) tenían una duración de tratamiento de 6 a 12 meses y el 18% de pacientes tenían una duración de tratamiento de más de 12 meses. El 62% de los pacientes con LMC en fase acelerada (LMC-FA) tenían una duración de tratamiento de 3 a 12 meses y el 10% de pacientes tenían una duración de tratamiento de más de 12 meses. La dosis administrada fue de 400 mg dos veces al día. La duración mediana de exposición en días fue de 245 (1-502) para los pacientes con LMC-FC y de 138 (2-503) para los pacientes con LMC-FA.

Las reacciones adversas no hematológicas más frecuentes relacionadas con el fármaco fueron erupción, prurito, náuseas, fatiga y cefalea. La mayoría de estas reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada. De forma menos frecuente se observó

  
Laboratorio Internascional Argentina S.A.  
Entidad del Estado  
Gobierno de Buenos Aires  
D.N. N° 14.769  
Formosa 14769



estreñimiento, diarrea, dolor óseo, artralgia, espasmos musculares y edema periférico y fueron de intensidad leve a moderada. Se produjo una interrupción del tratamiento debida a reacciones adversas, independientemente de la causalidad, en el 16% de los pacientes en FC y en el 14% de los pacientes en FA.

La toxicidad hematológica derivada del tratamiento incluyó trombocitopenia (27%), neutropenia (15%) y anemia (13%). 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 cardiaca congestiva en un 1% de los pacientes. Se notificó hemorragia gastrointestinal y del SNC en el 3% 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).

Las reacciones adversas se ordenan por frecuencias utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (1/10) o frecuentes (1/100 a <1/10). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos del sistema nervioso

Trastornos gastrointestinales

Muy Frecuentes: Náusea

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo


Muy Frecuentes: Erupción

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes Mialgia

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes Anorexia

  
Comisión Nacional Argentina de  
Control de Medicamentos  
Buenos Aires, Argentina  
Formulario G.N. 14.749





**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Muy frecuentes Fatiga

Frecuentes Edema

806

Exploraciones complementarias:

Muy frecuentes: aumento de la lipasa.

Frecuentes: aumento de la amilasa sanguínea, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la bilirrubina sanguínea, aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea, aumento de la gamma-glutamilttransferasa, aumento de la creatinina fosfoquinasa sanguínea, aumento de la glucosa sanguínea, disminución de peso, aumento de peso.

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

Frecuencia no conocida: aumento de troponina, disminución del nivel de potasio en sangre, aumento de la bilirrubina no conjugada en sangre.

**Trastornos cardiacos:**

Frecuentes: palpitaciones, QT prolongado en el electrocardiograma.

Poco frecuentes: insuficiencia cardiaca, angina de pecho, fibrilación auricular, derrame pericárdico, enfermedad arterial coronaria, cardiomegalia, soplo cardiaco, bradicardia.


Frecuencia no conocida: infarto de miocardio, disfunción ventricular, pericarditis, flúter cardiaco, extrasístoles.

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

Frecuentes: neutropenia febril, pancitopenia.

Poco frecuentes: trombocitopenia, leucocitosis.

**Trastornos del sistema nervioso:**

  
Laboratorio Intercontinental Argentino S.A.  
Subsede de Luján  
Gen. G. O'Leary  
Oficina Técnica  
Ferretería N.º 14.743



Frecuentes: mareo, parestesia. Poco frecuentes: hemorragia intracraneal, migraña, temblor, hipoestesia, hiperestesia.

Frecuencia no conocida: edema cerebral, pérdida de conciencia, neuritis óptica, neuropatía periférica.

Trastornos oculares:

Poco frecuentes: hemorragia ocular, reducción de la agudeza visual, edema periorbital, conjuntivitis, irritación ocular, sequedad ocular.

Frecuencia no conocida: papiloedema, diplopía, visión borrosa, fotofobia, hinchazón en los ojos, blefaritis, dolor ocular.

Trastornos del oído y del laberinto:

Frecuentes: vértigo.

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

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuentes: disnea, disnea por esfuerzo, tos, disfonía. Poco frecuentes: edema pulmonar, derrame pleural, enfermedad pulmonar intersticial, dolor pleural, pleuresía, epistaxis, dolor faringolaríngeo, irritación de garganta.


Frecuencia no conocida: hipertensión pulmonar.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: molestias abdominales, dispepsia, flatulencia.

Poco frecuentes: pancreatitis, hemorragia gastrointestinal, melena, distensión abdominal, úlceras en la boca, reflujo gastroesofágico, estomatitis, boca seca.

Frecuencia no conocida: perforación de úlcera gastrointestinal, hemorragia retroperitoneal, hematemesis, úlcera gástrica, esofagitis ulcerativa, subileus.

  
Laboratorio Internacional Argentino S.A.  
Calle San Martín 1470  
Buenos Aires, Argentina  
Código Postal 1470  
Director Técnico  
Farmacéutico M.T. 14.740



Trastornos renales y urinarios:

Poco frecuentes: disuria, urgencia miccional, nocturia, polaquiuria.

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

8 0 6 6

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: sudores nocturnos, eczema, urticaria, eritema, hiperhidrosis, sequedad de la piel. Poco frecuentes: erupción exfoliativa, equimosis, hinchazón facial.

Frecuencia no conocida: eritema nodoso, úlceras en la piel, petequias, fotosensibilidad.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuentes: dolor torácico músculoesquelético, dolor musculoesquelético.

Poco frecuentes: debilidad muscular.

Frecuencia no conocida: artritis, hinchazón articular.

Trastornos endocrinos: Poco frecuentes: hipertiroidismo. Frecuencia no conocida: hipotiroidismo, tiroiditis.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Frecuentes: hipomagnesemia, hiperpotasemia, hiperglucemia.

Poco frecuentes: hipopotasemia, hiponatremia, hipocalcemia, hipofosfatemia, deshidratación, disminución del apetito, aumento del apetito.


Frecuencia no conocida: diabetes mellitus, hipercalcemia, hiperfosfatemia.

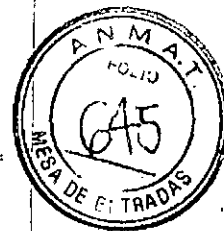
Infecciones e infestaciones:

Poco frecuentes: neumonía, infección del tracto urinario, gastroenteritis, faringitis.

Frecuencia no conocida: sepsis, bronquitis, herpes simple, candidiasis.

Trastornos vasculares:

  
Laboratorio Interacción Argentina S.A.  
Salvador Laguna  
Gerencia General  
Dirección Técnica  
Farmacología M.N. 14.749



Frecuentes: hipertensión, sofocos.

Poco frecuentes: crisis hipertensiva, hematoma.

Frecuencia no conocida: shock hemorrágico, hipotensión, trombosis.

8066

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: pirexia.

Poco frecuentes: dolor torácico, edema facial, edema gravitacional, síndrome pseudogripal, escalofríos, malestar.

Trastornos hepatobiliares:

Poco frecuentes: hepatitis.

Frecuencia no conocida: hepatotoxicidad, hepatomegalia, ictericia.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

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

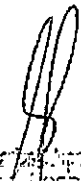
Trastornos psiquiátricos:

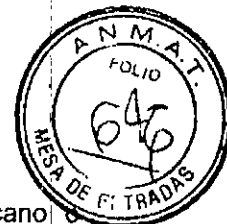
Frecuentes: insomnio.

Poco frecuentes: depresión, ansiedad. Frecuencia no conocida: desorientación, estado confusional.

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

No se han notificado casos de sobredosis. En caso de sobredosis, se deberá mantener al paciente en observación y administrarle el tratamiento de apoyo adecuado.

  
Laboratorio de Inmunización y Vacunas  
ANMAT - Agencia Nacional de Medicamentos  
Calle 10 de Agosto 1400  
Código Postal 11000  
Farmacéutico S.A. 14.748



Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano y comunicarse con los Centros de Toxicología de:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez - Tel: (011) 4962-6666 / 2247 Hospital  
A. Posadas - Tel: (011) 4664-6648 y 4668-7777

8066

### PRESENTACIÓN

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

### CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Almacenar a menos de 30 °C en su envase original.

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

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

**MEDICAMENTO: MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

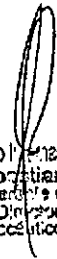
**"ESTE MEDICAMENTO TIENE PLAN DE GESTION DE RIESGO"**

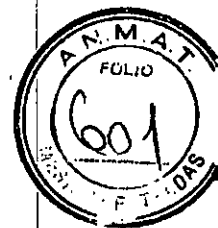
**Director Técnico:** Sebastián Leandro

**Elaborado por:**

LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.  
Tabaré 1641/45 – Pompeya – Bs.As.- Rep.Argentina

Fecha de última revisión: ...../...../.....

  
Laboratorio Internacional Argentino S.A.  
Sebastián Leandro  
Gerente de Calidad  
Director Técnico  
Farmacéutico M.N. 14.749



**INFORMACION PARA EL PACIENTE**  
**NILOTINIB FADA**  
**NILOTINIB 150 mg Y 200 mg**  
**Cápsulas**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

8 0 6 6

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento porque contiene información importante para Ud.

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

Si tiene alguna duda consulte con su médico.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

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

**COMPOSICION:**

Cada cápsula NILOTINIB 150 mg contiene:

Nilotinib (como 165,45 mg de clorhidrato monohidratado) : 150 mg

Lactosa monohidrato : 117,08 mg

Crospovidona 11,92 mg

Dióxido de silicio coloidal 1,50 mg

Estearato de magnesio 1,50 mg

Cada cápsula NILOTINIB 200 mg contiene:

Nilotinib (como 22,60 mg de clorhidrato monohidratado) : 200,00 mg

Lactosa monohidrato : 155,88 mg

Crospovidona : 15,90 mg

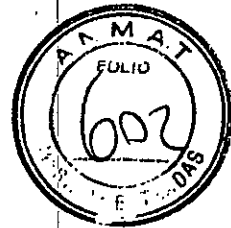
Dióxido de silicio coloidal: 2,11 mg

Estearato de magnesio: 2,11 mg

**QUE ES NILOTINIB FADA Y PARA QUE SE UTILIZA:**

Nilotinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide 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.

  
Laboratorio Internacional Argentina  
Sebastián Leandro  
Gerente de Calidad  
Director Técnico  
Farmacéutico M.N. 14.745



**QUE SE NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR  
NILOTINIB FADA:**

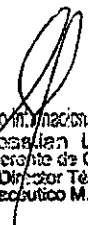
**Mielosupresión** El tratamiento con Nilotinib se ha asociado a trombocitopenia, neutropenia y anemia (Grado 3-4 según el «Common Toxicity Criteria» del National Cancer Institute). Se produce con más frecuencia en pacientes con LMC en fase acelerada. Deberán realizarse hemogramas completos cada dos 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.

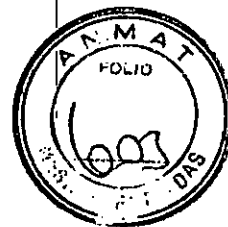
8 0 6 6

**Prolongación del QT** Se ha observado que Nilotinib prolonga la repolarización cardiaca ventricular de forma dependiente de la concentración, medida por el intervalo QT del ECG. **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, moxifloxacina, claritromicina, telitromicina, ritonavir). En caso que se requiera el tratamiento con alguno de estos fármacos, se recomienda interrumpir el tratamiento con Nilotinib, si es posible (ver sección 4.5). En caso que no sea posible la interrupción temporal del tratamiento con Nilotinib, 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.

La supresión de la secreción gástrica puede provocar una disminución de la exposición a nilotinib. Por lo tanto, no se recomienda la administración conjunta de Nilotinib con antiácidos, bloqueantes H<sub>2</sub>, o inhibidores de la bomba de protones.

  
Laboratorio Internacional Argentina S.A.  
Susaelan Lozano  
Gerente de Calidad  
Director Técnico  
Farmacéutico M.N. 14.749



### **NO TOME NILOTINIB FADA:**

Algunos pacientes no deberán iniciar terapia con este medicamento sin consultar previamente a su médico para determinar si SUNITINIB es adecuado para usted:

8 0 8 6

- Niños y Mascotas
- Mujeres embarazadas.
- Mujeres que estén amamantando.

### **COMO TOMAR NILOTINIB FADA:**

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

La dosis recomendada de Nilotinib es de 400 mg dos veces al día. El tratamiento debe prolongarse mientras continúe el beneficio para el paciente.

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 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.

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

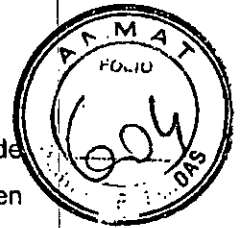
Ajustes o modificaciones de la dosis Puede ser necesario una interrupción temporal y/o una reducción de la dosis de Nilotinib por toxicidades hematológicas (neutropenia, trombocitopenia) que no estén relacionadas con la leucemia de base.

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

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.

Laboratorio Farmacéutico  
Sebastián Legendre  
Garante de Calidad  
Director Técnico  
Farmacéutico M.N. 14.749





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

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

8066

**NO ITERRUMPA EL TRATAMIENTO CON NILOTINIB FADA, SIN HABLAR PRIMERO CON SU MEDICO.**

Si tiene cualquier duda sobre el uso de este medicamento, consulte con su médico.

**POSIBLES EFECTOS ADVERSOS:**

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a Nilotinib de 438 pacientes en un ensayo abierto y multicéntrico. En el momento del cierre de datos, el 46% de pacientes con LMC en fase crónica (LMC-FC) tenían una duración de tratamiento de 6 a 12 meses y el 18% de pacientes tenían una duración de tratamiento de más de 12 meses. El 62% de los pacientes con LMC en fase acelerada (LMC-FA) tenían una duración de tratamiento de 3 a 12 meses y el 10% de pacientes tenían una duración de tratamiento de más de 12 meses. La dosis administrada fue de 400 mg dos veces al día. La duración mediana de exposición en días fue de 245 (1-502) para los pacientes con LMC-FC y de 138 (2-503) para los pacientes con LMC-FA.

Las reacciones adversas se ordenan por frecuencias utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (1/10) o frecuentes (1/100 a <1/10). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos del sistema nervioso

Trastornos gastrointestinales

Muy Frecuentes: Náusea

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo


Muy Frecuentes: Erupción

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes Mialgia

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes Anorexia

  
Laboratorio Internacional Argentino S.A.  
Sebastián Leandro  
Gerente de Calidad  
Director Técnico  
Farmacéutico M.N. 14.749



Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes Fatiga

Frecuentes Edema

Exploraciones complementarias:

Muy frecuentes: aumento de la lipasa.

806

### **SOBREDOSIFICACION:**

No se han notificado casos de sobredosis. En caso de sobredosis, se deberá mantener al paciente en observación y administrarle el tratamiento de apoyo adecuado.

*"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:*

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

Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde" Tel.: (011) 4300-2115/ 4362-6063.

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

Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica" Tel.: (0221) 451-5555"

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL  
ALCANCE DE LOS NIÑOS ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE  
UTILIZARSE**

**BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA  
Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

### **PRESENTACIONES:**

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

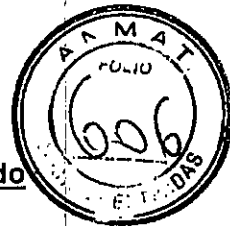
### **CONSERVACION**

  
Laboratorio Internacional Argentino S.A.  
Sebastian Leandro  
Gerente de Calidad  
Director Técnico  
Farmacéutico M.N. 14.749

Almacenar a menos de 30 °C en su envase original.

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado**

**N°:**



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

**MEDICAMENTO: MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

0066

**Director Técnico:** Sebastián Leandro

**Elaborado por:**

LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

Tabaré 1641/45 – Pompeya – Bs.As.- Rep.Argentina

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° .....

Fecha de última revisión: ...../...../.....

Laboratorio Internacional Argentino S.A.  
Sebastián Leandro  
Gerente de Calidad  
Director Técnico  
Farmacéutico M.N. 14.749



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-012742-12-4

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº ~~8066~~, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por LANCASTER PHARMA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: NILOTINIB FADA.

Nombre/s genérico/s: NILOTINIB.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LAPRIDA 43, AVELLANEDA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA.

Nombre Comercial: NILOTINIB FADA.

Clasificación ATC: L01XE08.

M



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Indicación/es autorizada/s: NILOTINIB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA (LMC) CROMOSOMA FILADELFIA POSITIVO EN FASE CRONICA 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 BLASTICA

Concentración/es: 150 mg DE NILOTINIB (COMO CLORHIDRATO MONO HIDRATADO 165,45 mg).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: NILOTINIB 150 mg (COMO CLORHIDRATO MONO HIDRATADO 165,45 mg).

Excipientes: LACTOSA MONOHIDRATO 117,08 mg, CROSPVIDONA 11,92 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1,50 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 1,50 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación:- ENVASES CONTENIENDO 28, 56, 84, 112 Y 280 CÁPSULAS, SIENDO LAS ÚLTIMAS DOS PRESENTACIONES PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 28, 56, 84, 112 Y 280 CÁPSULAS, SIENDO LAS ÚLTIMAS DOS PRESENTACIONES PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

*Handwritten signature*



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Período de vida Útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Nombre Comercial: NILOTINIB FADA

Clasificación ATC: L01XE08.

Indicación/es autorizada/s: NILOTINIB ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA (LMC) CROMOSOMA FILADELFIA POSITIVO EN FASE CRONICA 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 BLASTICA.

Concentración/es: 200 mg DE NILOTINIB (COMO CLORHIDRATO MONO HIDRATADO 220,60 mg).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: NILOTINIB 200 mg (COMO CLORHIDRATO MONO HIDRATADO 220.60 mg).

Excipientes: LACTOSA MONOHIDRATO 155,88 mg, CROSPVIDONA 15,90 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 2,11 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 2,11 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

M A



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 28, 56, 84, 112 Y 280 CÁPSULAS,  
SIENDO LAS ÚLTIMAS DOS PRESENTACIONES PARA USO HOSPITALARIO  
EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 28, 56, 84, 112 Y 280  
CÁPSULAS, SIENDO LAS ÚLTIMAS DOS PRESENTACIONES PARA USO  
HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA  
AMBIENTE MENOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LANCASTER PHARMA S.A. el Certificado N° **58016**, en la  
Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del mes de **25 JUL 2016** de  
\_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el  
mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **8066**

M

**DR. ROBERTO LEDE**  
Subadministrador Nacional  
A. N. M. A. T.