



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
Las Malvinas son argentinas

### **Disposición**

**Número:** DI-2022-2160-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Lunes 21 de Marzo de 2022

**Referencia:** 1-0047-2000-000404-18-7

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000404-18-7 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

#### **CONSIDERANDO:**

Que por las referidas actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.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 DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

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

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

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.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 NILOTINIB TUTEUR 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 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. .

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION04.PDF / 0 - 04/02/2022 16:07:04, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION05.PDF / 0 - 04/02/2022 16:07:04, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION04.PDF / 0 - 20/01/2022 10:55:13, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION05.PDF / 0 - 20/01/2022 10:55:13, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION07.PDF / 0 - 20/01/2022 10:55:13, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION09.PDF / 0 - 20/01/2022 10:55:13, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION10.PDF / 0 - 20/01/2022 10:55:13 .

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 TUTEUR S.A.C.I.F.I.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 - 18/01/2022 10:03:13 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 5 años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscríbase 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° 1-0047-2000-000404-18-7

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo  
Date: 2022.03.21 13:56:14 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres  
Administrador Nacional  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica



**NILOTINIB TUTEUR®**  
**Nilotinib 150 mg y 200 mg**  
Cápsulas duras

**PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE NILOTINIB TUTEUR® 200 mg**

**NILOTINIB TUTEUR®**  
**Nilotinib 200 mg**  
Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada  
Industria Argentina

**Envase conteniendo 28 cápsulas duras**

**Administración oral**

**COMPOSICIÓN**

Cada cápsula dura de **NILOTINIB TUTEUR® 200 mg** contiene: Nilotinib 200 mg.  
Excipientes: c.s.p

**POSOLOGÍA**

Ver prospecto adjunto.

**Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD  
CERTIFICADO N°**

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

**DIRECCIÓN TÉCNICA:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.,** Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Elaborado en:** Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**NOTA:** Igual texto se utilizará para las presentaciones de 40, 112 y 120 cápsulas duras.

LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932



CASTAGNA Edgardo Dario  
CUIL 20144073054



## **Proyecto de Información para el paciente**

**NILOTINIB TUTEUR®**  
**NILOTINIB 150 mg y 200 mg**  
**Cápsulas duras**

**Venta bajo receta archivada**  
**Industria Argentina**

**Lea esta guía de NILOTINIB TUTEUR® detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve esta guía, ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que presenta es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

### **1. ¿Qué es NILOTINIB TUTEUR® y para qué se utiliza?**

**NILOTINIB TUTEUR®** es un medicamento que contiene un principio activo denominado Nilotinib.

#### **Para qué se utiliza NILOTINIB TUTEUR®**

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

**NILOTINIB TUTEUR®** 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 emplea en pacientes adultos que han sufrido efectos adversos graves con el tratamiento anterior y que no lo pueden seguir usando.

#### **Cómo actúa NILOTINIB TUTEUR®**

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

#### **Control durante el tratamiento con NILOTINIB TUTEUR®**

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

- la cantidad de células sanguíneas en el organismo (glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas) para comprobar si Nilotinib es bien tolerado.
- la función del páncreas y del hígado del organismo para comprobar si Nilotinib es bien tolerado.
- los electrolitos del cuerpo (potasio, magnesio). Estos son importantes en el funcionamiento cardíaco.
- el nivel de glucemia y colesterol en la sangre.

También se controlará la actividad eléctrica cardíaca con electrocardiogramas.

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

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

## 2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar **NILOTINIB TUTEUR®**?

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

### **No tome **NILOTINIB TUTEUR®****

Si es alérgico a Nilotinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento.

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

### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico antes de empezar a tomar **NILOTINIB TUTEUR®**:

- si ha sufrido eventos cardiovasculares como un ataque al corazón, dolor en el pecho (angina), ictus, problemas con el flujo de sangre a su pierna (claudicación) o si tiene factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares como presión arterial alta (hipertensión), diabetes o alteraciones del colesterol (alteraciones de los lípidos).
- si tiene un trastorno en la conducción eléctrica cardíaca llamada “prolongación del intervalo QT”.

### **si recibe tratamiento con medicamentos que afectan el ritmo cardíaco (antiarrítmicos) o el hígado.**

- si sufre falta de potasio o magnesio.
- si tiene alteraciones hepáticas o pancreáticas.
- si tiene dificultad al respirar, se siente cansado, ha presentado infecciones de forma repetida o se le forman hematomas con facilidad o espontáneamente.
- si le han extirpado todo el estómago (gastrectomía total).
- si alguna vez ha tenido o podría tener una infección por el virus de la hepatitis B. Esto se debe a que **NILOTINIB TUTEUR®** podría hacer que la hepatitis B se volviese activa, lo que puede ser mortal en algunos casos. El médico deberá comprobar si tiene esta infección antes de comenzar el tratamiento.

Si alguno de estos casos aplica a usted, informe a su médico.

Durante el tratamiento con **NILOTINIB TUTEUR®**

- si sufre un desmayo (pérdida de consciencia) o tiene el ritmo cardíaco irregular (arritmia) mientras está tomando este medicamento, **informe a su médico inmediatamente** pues esto puede ser un signo de un problema cardíaco grave. La prolongación del intervalo QT y algunas arritmias pueden provocar la muerte súbita. Se han notificado casos poco frecuentes de muerte súbita en pacientes que toman **NILOTINIB TUTEUR®**.
- si sufre palpitaciones repentinas, debilidad muscular grave o parálisis, convulsiones o cambios de comportamiento o nivel de alerta, **informe a su médico inmediatamente** puesto que puede ser un signo de una rotura rápida de células malignas denominado síndrome de lisis tumoral. Se han notificado casos raros de síndrome de lisis tumoral en pacientes tratados con **NILOTINIB TUTEUR®**.
- si desarrolla dolor o malestar en el pecho, entumecimiento o debilidad en alguna parte del cuerpo, problemas para caminar o hablar, dolor, decoloración o sensación de frío en una extremidad, **informe a su médico inmediatamente** pues esto puede ser un signo de un evento cardiovascular. Se han comunicado casos de acontecimientos cardiovasculares graves incluyendo problemas con el flujo de sangre a la pierna (enfermedad arterial oclusiva periférica), al corazón (enfermedad isquémica cardíaca) y al cerebro (enfermedad isquémica cerebrovascular) en pacientes que toman **NILOTINIB TUTEUR®**. Su médico debe evaluar el nivel de glucemia y colesterol en sangre antes de comenzar el tratamiento con **NILOTINIB TUTEUR®** y durante el mismo.
- si desarrolla hinchazón de los pies o de las manos, hinchazón generalizada o aumento rápido de peso, informe a su médico pues éstos pueden ser signos de retención grave de líquidos. Se han comunicado casos poco frecuentes de retención grave de líquidos en pacientes tratados con **NILOTINIB TUTEUR®**.

## **Niños y adolescentes**

No existe experiencia del uso de este medicamento en niños menores de 2 años. No existe experiencia en niños menores de 10 años de nuevo diagnóstico y hay poca experiencia en menores de 6 años que no tuvieron beneficio con el tratamiento anterior para la LMC, incluido imatinib. No se conocen los efectos a largo plazo del tratamiento con **NILOTINIB TUTEUR®** en niños durante largos períodos de tiempo.

#### **Otros medicamentos y NILOTINIB TUTEUR®**

**NILOTINIB TUTEUR®** puede interferir con algunos medicamentos.

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

- antiarrítmicos (utilizados para tratar el ritmo cardíaco irregular);
- cloroquina, halofantrina, claritromicina, haloperidol, metadona, moxifloxacina, astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina, bepridil (medicamentos que pueden afectar la conducción eléctrica del corazón);
- ketoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina (utilizados para tratar infecciones);
- ritonavir (un medicamento utilizado para tratar el VIH);
- carbamazepina, fenobarbital, fenitoína (utilizados para tratar la epilepsia y convulsiones);
- rifampicina (utilizada para tratar infecciones como la tuberculosis);
- *Hypericum perforatum* o hierba de San Juan (producto derivado de las plantas utilizado para tratar la depresión);
- midazolam (utilizado como sedante en las cirugías y procedimientos médicos);
- alfentanilo y fentanilo (utilizados para el tratamiento del dolor y como sedantes antes o durante la cirugía o procedimientos médicos);
- ciclosporina, sirolimus y tacrolimus (medicamentos usados para evitar que el organismo rechace el/los órganos trasplantados tales como el hígado, corazón o riñón);
- dihidroergotamina y ergotamina (utilizadas para tratar la migraña);
- lovastatina, simvastatina (utilizadas para tratar los niveles elevados de colesterol en sangre);
- warfarina (utilizado para prevenir y tratar la formación de coágulos en la sangre);

Deberá evitarse el uso de estos medicamentos durante el tratamiento con **NILOTINIB TUTEUR®**. Si está tomando alguno de estos medicamentos, su médico podrá cambiárselos.

Además, informe a su médico antes de tomar **NILOTINIB TUTEUR®** si está tomando cualquier antiácido. Estos medicamentos se deben tomar separadamente de **NILOTINIB TUTEUR®**:

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

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

#### **Toma de NILOTINIB TUTEUR® con alimentos y bebidas**

**No tome NILOTINIB TUTEUR® junto con las comidas.** Los alimentos pueden aumentar la absorción de **NILOTINIB TUTEUR®** y por lo tanto aumentar la cantidad de **NILOTINIB TUTEUR®** en la sangre, posiblemente hasta un nivel peligroso. No debe beber jugo de pomelo o comer pomelo ya que puede aumentar la cantidad de **NILOTINIB TUTEUR®** en la sangre, probablemente hasta un nivel peligroso.

#### **Embarazo y lactancia**

- **No se recomienda el uso de NILOTINIB TUTEUR® durante el embarazo** a menos que sea claramente necesario. Si está embarazada o piensa que pudiera estarlo, informe a su médico, quien le dirá si puede tomar este medicamento durante el embarazo.
- **Las mujeres que pueden quedar embarazadas** deberán utilizar métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento y hasta dos semanas después de finalizarlo.
- **No se recomienda la lactancia** durante el tratamiento con **NILOTINIB TUTEUR®**. Informe a su médico si



está en período de lactancia.

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

### **Conducción y uso de máquinas**

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

### **NILOTINIB TUTEUR® contiene lactosa**

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

### **3. ¿Cómo tomar NILOTINIB TUTEUR®?**

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

#### **Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores)**

**NILOTINIB TUTEUR®** puede utilizarse en pacientes de 65 años o mayores a la misma dosis que el resto de los adultos.

#### **¿Cuándo tomar NILOTINIB TUTEUR®?**

Tome las cápsulas duras:

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

Consulte con su médico si tiene dudas sobre cuándo tomar este medicamento. Tomar **NILOTINIB TUTEUR®** cada día a la misma hora le ayudará a recordar cuándo debe tomarlo.

#### **¿Cómo tomar NILOTINIB TUTEUR®?**

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

#### **¿Durante cuánto tiempo debo tomar NILOTINIB TUTEUR®?**

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

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

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

#### **Si toma más NILOTINIB TUTEUR® del que debe**

Si ha tomado más **NILOTINIB TUTEUR®** del que debe, o si otra persona accidentalmente toma sus cápsulas, contacte con un médico u hospital rápidamente. Lleve el envase de la medicación y esta guía. Puede necesitar tratamiento médico.

#### **Si olvidó tomar NILOTINIB TUTEUR®**

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

#### **Si interrumpe el tratamiento con NILOTINIB TUTEUR®**



No interrumpa el tratamiento con este medicamento a menos que se lo indique su médico. Interrumpir el tratamiento con **NILOTINIB TUTEUR®** sin que se lo haya recomendado su médico puede provocar un empeoramiento de su enfermedad lo que podría tener consecuencias mortales. Consulte con su médico si está pensando en interrumpir el tratamiento con **NILOTINIB TUTEUR®**.

**Si su médico le recomienda suspender el tratamiento con NILOTINIB TUTEUR®**

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

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

**4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de NILOTINIB TUTEUR®?**

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

**Algunas reacciones adversas pueden ser graves.**

*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 líquido)
- Dolor en el pecho, aumento de la presión arterial, ritmo cardíaco irregular, coloración azul de los labios, lengua o piel (signos de alteraciones cardíacas)
- Dificultad para respirar, tos, con o sin fiebre (signo de alteraciones pulmonares)
- Falta de aire, cansancio, hematomas o sangrados espontáneos o antes traumatismos leves, infecciones frecuentes (signos de alteraciones en las células de la sangre)
- debilidad o parálisis de los miembros o la cara, dificultad para hablar o ver, dolor de cabeza grave, pérdida de conocimiento (signos de alteración del sistema nervioso)
- Retención de líquido, irritabilidad, color oscuro de la orina, disminución en la cantidad de orina (signos de alteración renal)
- Visión borrosa, pérdida de visión, sangre en el ojo (signos de alteraciones oculares)
- Hinchazón y dolor en una miembro, generalmente una pierna (signos de coágulos en una vena)
- Dolor abdominal, náuseas, vómitos con sangre, materia fecal negra o con sangre, constipación, hinchazón del abdomen (signos de alteraciones gastrointestinales)
- Dolor abdominal superior grave, vómitos (signo de pancreatitis)
- Coloración amarilla de la piel y los ojos, náuseas, pérdida de apetito, orina de color oscuro (signos de alteración hepática)
- Erupción, bultos rojos dolorosos, dolor en las articulaciones y músculos (signos de alteraciones cutáneas)
- Sed excesiva, aumento en la eliminación de orina, aumento del apetito con pérdida de peso, cansancio (signos de niveles altos de glucemia)
- Ritmo cardíaco rápido, pérdida de peso, nerviosismo, insomnio, intolerancia al calor (signos de aumento de actividad de la glándula tiroides)
- Náuseas, dificultad para respirar, latido cardíaco irregular, cansancio, debilidad muscular con resultados anormales de los análisis de sangre (como niveles elevados de potasio, ácido úrico y fósforo y bajos niveles de calcio)
- Dolor, debilidad, calambres, disminución de la temperatura, cambio de coloración (pálido o azulado), úlceras que cicatrizan lentamente o no cicatrizan en piernas, brazos o dedos (signos de bloqueo de las arterias en el miembro afectado)
- Reactivación de la infección por el virus de la hepatitis B si ha tenido hepatitis B en el pasado.

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 (relacionado con la función hepática)
- Nivel de lipasa alto en la sangre (relacionado con la 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 **NILOTINIB TUTEUR®**

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

**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 óseo, 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, picazón 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 de malestar general, sensación de que las cosas dan vueltas (vértigo)
- Hormigueo o adormecimiento
- Alteración de la voz
- Sangrado por la nariz
- Necesidad de orinar de forma frecuente
- Sensación de latido cardíaco rápido (palpitaciones)

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
- 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 náuseas, 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/nacarado 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, pérdida de conocimiento
- 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 en encías, encías sensibles o aumentadas
- Rinitis, estornudos
- Enrojecimiento y/o hinchazón y posible descamación de las palmas y plantas (Síndrome mano-pie)
- Aumento de la sensibilidad de los ojos o de la piel a la luz
- Dolor o enrojecimiento en los ojos, dolor, picazón en los párpados
- 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, períodos menstruales abundante o que dura más de lo habitual, hinchazón en el pezón
- Urgencia irresistible a mover una parte del cuerpo, generalmente una pierna, acompañado por sensaciones incómodas (Síndrome de piernas inquietas)

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

Durante el tratamiento con **NILOTINIB TUTEUR®** también puede presentar algunos resultados alterado en los análisis de sangre tales como un nivel bajo de células de la sangre (glóbulos blancos, glóbulos rojos, plaquetas), un nivel alto de lipasa o amilasa en la sangre (relacionado con la función del páncreas), nivel alto de bilirrubina en la sangre (relacionado con la función hepática) o nivel alto de creatinina en la sangre (relacionado con la función renal), bajo o alto nivel de insulina en la sangre (una hormona reguladora del nivel de azúcar en la sangre), nivel bajo o alto de glucemia, o nivel alto de colesterol y triglicéridos en la sangre.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en esta guía.

### **5. Sobredosificación de NILOTINIB TUTEUR®**

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

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

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

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

Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/ 4808-2655

## 6. Conservación de **NILOTINIB TUTEUR®**

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.

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

Conservar en el envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.

Conservar para protegerlo de la humedad.

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

## 7. Información adicional de **NILOTINIB TUTEUR®**

### Composición de **NILOTINIB TUTEUR®**

El principio activo es Nilotinib. Cada cápsula contiene 150 mg o 200 mg de Nilotinib. Los excipientes son: lactosa monohidrato, crospovidona, poloxamero 188, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, capsulas de gelatina.

### Presentación de **NILOTINIB TUTEUR®** son:

**NILOTINIB TUTEUR® / Nilotinib 150 mg y 200 mg:** Envases conteniendo 28, 40, 112, 120 y 392 cápsulas duras, siendo ésta última presentación de uso hospitalario exclusivo.

***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***

Puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273, email: [inforvfg@tuteur.com.ar](mailto:inforvfg@tuteur.com.ar)

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**TUTEUR Puentes:** Servicio de asistencia al paciente

Si necesitás orientación, asesoramiento o tramitar el acceso a la medicación indicada por tu médico, comunicate al 0800-333-3551 (Exclusivo para Argentina)

[www.tuteurpuentes.com](http://www.tuteurpuentes.com)

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

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.:** Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

**DIRECCIÓN TÉCNICA:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

**ELABORADO EN:** TUTEUR S.A.C.I.F.I.A, Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**NILOTINIB TUTEUR®**  
**NILOTINIB 150 mg y 200 mg**  
Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada  
Industria Argentina  
Vía Oral

**COMPOSICIÓN**

Cada cápsula dura de **NILOTINIB TUTEUR®** 150 mg contiene: Nilotinib 150 mg (equivalente a 170,54 mg de Nilotinib clorhidrato dihidrato). Excipientes: lactosa monohidrato, crospovidona, poloxamero 188, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, capsulas de gelatina.

Cada cápsula dura de **NILOTINIB TUTEUR®** 200 mg contiene: Nilotinib 200 mg (equivalente a 227,38 mg de Nilotinib clorhidrato dihidrato). Excipientes: lactosa monohidrato, crospovidona, poloxamero 188, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, capsulas de gelatina.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína quinasa.  
Código ATC: L01XE08

**INDICACIONES**

**NILOTINIB TUTEUR®** está indicado para el tratamiento de:

- Pacientes adultos y pediátricos con Leucemia Mieloide Crónica (LMC) cromosoma Filadelfia positivo (Ph+), de nuevo diagnóstico, en fase crónica.
- Pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica y en fase acelerada, con resistencia o intolerancia a un tratamiento previo, incluido imatinib.

**POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con LMC.

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

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

**Posología para pacientes adultos con LMC cromosoma Filadelfia positivo**

La dosis recomendada es:

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

**Pacientes con LMC Ph+ en fase crónica 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 Ph+ en fase crónica que hayan estado en tratamiento con Nilotinib 300 mg dos veces al día durante un mínimo de 3 años y con respuesta molecular profunda mantenida durante un mínimo de un año antes de la suspensión del tratamiento. La suspensión de Nilotinib debe iniciarla un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con LMC.

En los pacientes elegidos que suspendan el tratamiento con Nilotinib se deben monitorear 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. El monitoreo 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 EI con una sensibilidad de al menos RM4.5 (BCR-ABL/ABL ≤ 0,0032% EI).

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

Los pacientes que pierdan la RMM deben reiniciar el tratamiento en las 4 semanas posteriores a conocerse la pérdida de respuesta. El tratamiento con 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 monitorear los niveles de transcritos de BCR-ABL mensualmente a los pacientes que reinician el tratamiento con Nilotinib hasta que se restablezca la RMM y posteriormente, cada 12 semanas.

**Pacientes con LMC Ph+ en fase crónica 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 Ph+ en fase crónica 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 ser iniciada por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con LMC.

En los pacientes elegidos que suspendan el tratamiento con Nilotinib se deben monitorear 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. El monitoreo 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 EI con una sensibilidad de al menos RM4.5 (BCR-ABL/ABL ≤ 0,0032% EI).

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

**Ajustes o modificaciones de la dosis**

Puede ser necesario una interrupción temporal y/o una reducción de la dosis de **NILOTINIB TUTEUR®** por toxicidades hematológicas (neutropenia, trombocitopenia) que no estén relacionadas con la leucemia de base (ver **Tabla 1**).

**Tabla 1: Ajuste 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 x 10 <sup>9</sup> /l y/o recuento de plaquetas <50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Se debe interrumpir el tratamiento con Nilotinib, y controlar los hemogramas.</li> <li>2. Se debe reanudar el tratamiento a las 2 semanas a la dosis previa cuando RAN &gt;1,0 x 10<sup>9</sup>/l y/o el recuento de plaquetas &gt;50 x 10<sup>9</sup>/l.</li> <li>3. Si el hemograma se mantiene bajo, puede ser necesaria 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 debe interrumpir el tratamiento con Nilotinib, y controlar los hemogramas.</li> <li>2. Se debe 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 ser necesaria una reducción de la dosis a 400 mg una vez al día.</li> </ol>
---	---	---

\*RAN = Recuento absoluto de neutrófilos

Si el paciente desarrolla toxicidad no hematológica clínicamente significativa, moderada o grave, se debe interrumpir el tratamiento, vigilarlo y/o tratarlo. 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 en pacientes adultos a 400 mg una vez al día o bien interrumpir el tratamiento.

**Aumento de la bilirrubina y las transaminasas hepáticas:** Para elevaciones de bilirrubina y transaminasas hepáticas de grado 3-4 en pacientes adultos, deberá reducirse la dosis a 400 mg una vez al día o bien interrumpir el tratamiento.

**Poblaciones especiales**

***Pacientes de edad avanzada***

No se observaron diferencias importantes respecto a la seguridad y eficacia en pacientes de  $\geq 65$  años comparadas con adultos de entre 18 y 65 años.

***Insuficiencia renal***

En pacientes con insuficiencia renal no se espera una disminución en el *clearance* 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 cardíacos***

Deberá utilizarse con precaución en pacientes con alteraciones cardíacas 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, a los 3 y 6 meses, 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 debe evaluar la glucemia antes de iniciar el tratamiento con Nilotinib y monitorearla durante el tratamiento.

***Población pediátrica***

Se ha establecido la seguridad y la eficacia de Nilotinib en pacientes de 2 a 18 años con LMC Ph+ en fase crónica. No existe experiencia en pacientes pediátricos  $< 2$  años o con LMC en fase acelerada o crisis blástica. No existen datos de pacientes pediátricos de nuevo diagnóstico  $< 10$  años y hay pocos datos en  $< 6$  años con resistencia o intolerancia a imatinib.

**Forma de administración**

**NILOTINIB TUTEUR®** se debe tomar dos veces al día con aproximadamente 12 horas entre las dos administraciones y no se debe tomar junto con la comida. Las cápsulas duras se deben tragar 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 estas puede dispersarse en una cucharadita de compota de manzana (puré de manzana) y se debe tomar inmediatamente. No se debe utilizar más de una cucharadita de compota de manzana ni otro alimento aparte de esta.

## **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la composición.

## **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 resistentes o intolerantes a imatinib, en particular con LMC en fase acelerada. Se deben realizar 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 se controló suspendiendo la administración de Nilotinib de forma temporal o con una reducción de la dosis.

### **Prolongación del intervalo QT**

Se ha observado que Nilotinib prolonga la repolarización cardíaca ventricular de forma dependiente de la concentración, medida por el intervalo QT del electrocardiograma (ECG) en pacientes adultos y pediátricos.

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 alimentos. 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 se debe utilizar 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 realizar un ECG basal antes de iniciar el tratamiento con Nilotinib y según esté clínicamente indicado para evaluar el efecto sobre el intervalo QTc. La hipopotasemia o hipomagnesemia deberán corregirse antes de la administración de Nilotinib y se deberán controlar 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. En general, los pacientes presentaban comorbilidades y estaban recibiendo medicación concomitante. Las alteraciones de la repolarización ventricular pueden ser factores contributivos. No se han notificado casos de muerte súbita en el estudio 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 estudio Fase III en pacientes con LMC de nuevo diagnóstico. Se observaron eventos similares en informes poscomercialización. El aumento rápido e inesperado del peso se debe estudiar 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.

### **Eventos cardiovasculares**

Se notificaron eventos cardiovasculares en un estudio Fase III aleatorizado en pacientes con LMC de nuevo diagnóstico y en informes poscomercialización. Se debe indicar a los pacientes que busquen atención médica inmediata si experimentan signos o síntomas agudos de acontecimientos cardiovasculares. Se debe evaluar el estado cardiovascular y controlar activamente los factores de riesgo cardiovasculares durante el tratamiento con Nilotinib de acuerdo con las respectivas guías de diagnóstico y tratamiento.

#### **Reactivación del virus de la hepatitis B**

Se han producido reactivaciones de la hepatitis B en portadores crónicos del virus después de la administración de inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. En algunos casos se produjo insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que llevó a un trasplante de hígado o a un desenlace mortal.

Antes de comenzar el tratamiento con Nilotinib se deben solicitar pruebas para detectar la infección por VHB. Se debe realizar una interconsulta con un hepatólogo antes de comenzar el tratamiento en pacientes con una serología positiva para hepatitis B (incluyendo a aquellos con enfermedad activa), y en los que presente un resultado positivo durante el tratamiento. Los portadores del VHB que necesiten tratamiento con Nilotinib deben ser controlados estrechamente para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB a lo largo de todo el tratamiento y durante varios meses después de finalizado.

#### **Monitoreo 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.

##### ***Monitoreo de los pacientes que han suspendido el tratamiento***

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

La pérdida de respuesta molecular mayor ( $RMM = BCR-ABL/ABL \leq 0,1\%$  EI) o la pérdida confirmada de RM4 (dos medidas consecutivas separadas al menos por 4 semanas, mostrando una pérdida de RM4 ( $RM4 = BCR-ABL/ABL \leq 0,01\%$  EI) 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 un monitoreo frecuente de los niveles de transcritos BCR-ABL y un hemograma 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.

#### **Síndrome de lisis tumoral**

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

#### **Lactosa**

Las cápsulas duras de 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.

## **PRECAUCIONES**

### **Pruebas de laboratorio y controles**

#### ***Lípidos en sangre***

Se recomienda determinar los perfiles lipídicos antes de iniciar el tratamiento con Nilotinib, a los 3 y 6 meses, y al menos anualmente durante el tratamiento crónico

### **Glucemia**

Se recomienda evaluar la glucemia antes de iniciar el tratamiento con Nilotinib y 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.

### **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, se deberá interrumpir el tratamiento con Nilotinib y excluir la presencia de pancreatitis.

### **Interacciones 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 medicamentos. 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 pacientes sanos aumentó 3 veces cuando se administró juntamente con ketoconazol, un inhibidor potente de CYP3A4. Por lo tanto, se debe evitar el tratamiento concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4, incluyendo, aunque no de manera exclusiva, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, claritromicina y telitromicina. En caso de que se requiera el tratamiento con alguno de estos medicamentos, se recomienda interrumpir el Nilotinib, si es posible. En caso de que no sea posible la interrupción temporal del tratamiento, se deberá realizar un control con ECG para evaluar el intervalo QT. 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  $C_{m\acute{a}x}$  de Nilotinib un 64% y reduce el AUC de Nilotinib un 80%. No deben administrarse conjuntamente rifampicina y Nilotinib.

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

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

En un estudio con pacientes sanos, no se observó ningún cambio significativo en la farmacocinética de Nilotinib cuando se administró una dosis única de 400 mg de Nilotinib 10 horas después y 2 horas antes de famotidina. Por lo tanto, cuando es necesario el uso concomitante de un bloqueador H<sub>2</sub>, se puede administrar aproximadamente 10 horas antes y a 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 2 horas después de la dosis de Nilotinib.

### **Sustancias cuya concentración plasmática puede verse alterada por Nilotinib**

*In vitro*, Nilotinib es un inhibidor relativamente potente de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 y UGT1A1, con un valor  $K_i$  inferior para CYP2C9 ( $K_i=0,13 \mu\text{M}$ ).

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 (RIN). No existen datos en estado estacionario. Este estudio sugiere que una interacción fármaco-fármaco clínicamente significativa entre Nilotinib y warfarina es menos probable hasta una dosis de 25 mg de warfarina. Debido a la falta de datos en estado estacionario, se recomienda el control de los marcadores farmacodinámicos de la warfarina (RIN o PT) tras el inicio del tratamiento con Nilotinib (como mínimo durante las 2 primeras semanas).

En pacientes con LMC, la administración de 400 mg de Nilotinib dos veces al día durante 12 días aumentó la exposición sistémica (AUC y  $C_{\text{máx}}$ ) de midazolam oral (un sustrato del CYP3A4) 2,6 y 2,0 veces, respectivamente. Nilotinib es un inhibidor moderado del CYP3A4. Como resultado, la exposición sistémica de otros medicamentos metabolizados principalmente por el CYP3A4 (por ejemplo, algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa) puede verse aumentada cuando se administren juntamente con Nilotinib. Un monitoreo apropiado y un ajuste de dosis pueden ser necesarios para medicamentos que son sustratos del CYP3A4 y que tienen un estrecho margen terapéutico (incluyendo, pero no limitado a al fentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, sirolimus y tacrolimus) cuando se administran juntamente 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 en tratamiento con medicamentos antiarrítmicos como amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina y sotalol y otros que pueden causar una prolongación del intervalo QT como cloroquina, halofantrina, claritromicina, haloperidol, metadona y moxifloxacina.

#### **Interacciones con alimentos**

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

#### **Población pediátrica**

Solo se han realizado estudios de interacción en adultos.

#### **Uso en poblaciones especiales**

##### **Uso en 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  $C_{\text{máx}}$  prevista del estado estacionario de Nilotinib mostró un aumento de 29%, 18% y 22%, respectivamente. Los estudios clínicos han excluido pacientes con alanina aminotransferasa (ALT) y/o aspartato aminotransferasa (AST)  $>2,5$  veces (o  $>5$ , si está relacionado con la enfermedad) al límite superior del intervalo normal (X LSN) y/o bilirrubina total  $>1,5$  x LSN. El metabolismo de Nilotinib es principalmente hepático; como los pacientes con insuficiencia hepática podrían presentar un aumento de la exposición a Nilotinib se deberán tratar con precaución (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

##### **Uso en pacientes con gastrectomía total**

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

#### **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 finalizado.

##### **Embarazo**

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de Nilotinib en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Nilotinib no debería utilizarse



durante el embarazo excepto si la situación clínica de la mujer así lo amerita. Si se utiliza durante el embarazo, la paciente debe estar informada del posible riesgo sobre el feto.

Si una mujer en tratamiento con Nilotinib está considerando quedar embarazada, se debe evaluar la suspensión del tratamiento. Hay datos limitados de embarazos en pacientes mientras se intenta la Remisión Libre de Tratamiento (RLT). Si se planea el embarazo durante la fase de RLT, se debe 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 se debe utilizar durante la lactancia.

#### **Fertilidad**

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

#### **Datos preclínicos sobre seguridad**

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

Nilotinib no mostró efectos sobre las funciones del sistema nervioso central (SNC) o respiratorias. Estudios de seguridad cardíaca *in vitro* mostraron una señal preclínica de prolongación del intervalo QT por Nilotinib.

Estudios de toxicidad a dosis repetidas mostraron que el órgano diana de toxicidad causada por Nilotinib era el hígado. Las alteraciones incluyeron un aumento de la actividad ALT y fosfatasa alcalina (FAL), y hallazgos histopatológicos (principalmente hiperplasia/hipertrofia de la célula sinusoidal o célula Kupffer, hiperplasia del conducto biliar y fibrosis periportal). En general los cambios en la química clínica fueron completamente reversibles después de un período de recuperación de cuatro semanas y las alteraciones histológicas mostraron una reversibilidad parcial. Las exposiciones a los niveles de dosis más bajos a las que se observaron efectos sobre el hígado fueron menores que la exposición en humanos a una dosis de 800 mg/día. En 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.

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

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

Nilotinib no indujo teratogenicidad, pero mostró embrio y fetotoxicidad a dosis que también mostraron toxicidad materna. Se observó un aumento en las pérdidas posimplantación 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 cambios viscerales y esqueléticos) en ratas y un aumento de la resorción de fetos y modificaciones esqueléticas en conejos. En un estudio de desarrollo pre y posnatal en ratas, la exposición materna a Nilotinib causó una reducción en

el peso corporal de las crías con cambios asociados en los parámetros de desarrollo físico, así como una reducción en los índices de apareamiento y fertilidad de las crías. La exposición a Nilotinib en hembras a niveles de no observación de efectos adversos (NOEA) fue generalmente menor o igual a la de los humanos a dosis de 800 mg/día.

En un estudio de desarrollo juvenil, se administró Nilotinib por vía oral mediante una sonda a ratas jóvenes desde la primera semana posparto hasta que eran adultos jóvenes. Los animales jóvenes no mostraron una sensibilidad aumentada a Nilotinib comparado con los adultos. Además, el perfil de toxicidad en ratas jóvenes fue comparable al observado en ratas adultas.

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.

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

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

## REACCIONES ADVERSAS

### Resumen del perfil de seguridad

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a Nilotinib de un total de 717 pacientes adultos de un estudio Fase III aleatorizado en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica de nuevo diagnóstico tratados a la dosis recomendada de 300 mg dos veces al día (n=279) y de un estudio abierto y multicéntrico 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.

### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican por categorías de frecuencias utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ), muy raras ( $< 1/10000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

### Reacciones adversas notificadas de forma más frecuente en los estudios clínicos con Nilotinib

En la **Tabla 2** se muestran las reacciones adversas no hematológicas (excluyendo los valores de laboratorio anormales) que se notificaron en al menos el 5% de los pacientes adultos en los estudios clínicos con Nilotinib, que han servido como base para las indicaciones aprobadas.

**Tabla 2: 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-FA 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
Constipación	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
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

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

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



	LMC-FC de nuevo diagnóstico 300 mg dos veces al día	LMC-FC y LMC-FA con resistencia o intolerancia a imatinib 400 mg dos veces al día	
	N=279 (%)	LMC-FC n=321 (%)	LMC-FA 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
- AST (SGOT) aumentada	1	3	2
- ALT (SGPT) 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.

Las siguientes reacciones adversas se notificaron en pacientes adultos en los estudios clínicos con Nilotinib, que han servido como base para las indicaciones aprobadas, con una frecuencia menor del 5%. También se notifican los valores anormales de laboratorio muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), no incluidos en la **Tabla 2**. Estas reacciones adversas se incluyen basadas en la relevancia clínica y se detallan en la **Tabla 4**.

**Tabla 4: Resumen de reacciones adversas por categoría de frecuencia**

Sistema de Clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
<b>Infecciones e infestaciones</b>		Foliculitis, infección del tracto respiratorio superior (incluyendo faringitis, nasofaringitis, rinitis)	Neumonía, infección del tracto urinario, gastroenteritis, bronquitis, infección por el virus del herpes, candidiasis (incluyendo candidiasis oral)	Sepsis, absceso subcutáneo, absceso anal, furúnculo, tinea pedis, reactivación del virus de la hepatitis B
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)</b>		Papiloma en la piel		Papiloma oral, paraproteïnemia
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>		Leucopenia, eosinofilia, neutropenia febril, pancitopenia, linfopenia	Trombocitopenia, leucocitosis	
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>				Hipersensibilidad
<b>Trastornos endócrinos</b>			Hipertiroidismo, hipotiroidismo	Hiperparatiroidismo secundario, tiroiditis

<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Hipofosfatemia (incluyendo disminución del fósforo en la sangre)	Desequilibrio de electrolitos (incluyendo hipomagnesemia, hiperpotasemia, hipopotasemia, hiponatremia, hipocalcemia, hipercalcemia, hiperfosfatemia), diabetes mellitus, hiperglucemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, disminución del apetito*	Deshidratación, aumento del apetito, gota, dislipidemia	Hiperuricemia, hipoglucemia, alteraciones en el apetito*
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		Depresión, insomnio, ansiedad		Desorientación, estado confusional, amnesia, disforia
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		Mareo, neuropatía periférica, hipoestesia, parestesia	Hemorragia intracraneal, ictus isquémico, ataque isquémico transitorio, infarto cerebral, migraña, pérdida de conciencia (incluyendo síncope), temblor, trastornos en la atención, hiperestesia	Accidente cerebrovascular, edema cerebral, neuritis óptica, letargia, disestesia, síndrome de las piernas inquietas, estenosis de la arteria basilar*
<b>Trastornos oculares</b>		Hemorragia ocular, edema periorbital, prurito ocular, conjuntivitis, sequedad ocular (incluyendo xeroftalmia)	Alteración visual, visión borrosa, hemorragia conjuntival, reducción de la agudeza visual, edema palpebral, fotopsia, hiperemia (escleral, conjuntival, ocular), irritación ocular	Papiledema, coriorretinopatía, diplopía, fotofobia, hinchazón en los ojos, blefaritis, dolor ocular, conjuntivitis alérgica, enfermedad de la superficie ocular
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>		Vértigo		Trastornos de audición, dolor de oído, tinnitus
<b>Trastornos cardíacos</b>		Angina de pecho, arritmia (incluyendo bloqueo atrioventricular, flutter cardíaco, extrasístoles, taquicardia, fibrilación auricular, bradicardia), palpitaciones, QT prolongado en el electrocardiograma	Insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, enfermedad arterial coronaria, soplo cardíaco, derrame pericárdico, cianosis	Disfunción ventricular, pericarditis, disminución de la fracción de eyección, disfunción diastólica*, bloqueo de rama izquierda*
<b>Trastornos vasculares</b>		Hipertensión, sofocos, estenosis arterial periférica	Crisis hipertensiva, enfermedad arterial oclusiva periférica, claudicación intermitente, extremidad con estenosis arterial, hematoma, arteriosclerosis	Shock hemorrágico, hipotensión, trombosis
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		Disnea, disnea por esfuerzo, epistaxis, tos, disfonía	Edema pulmonar, derrame pleural, enfermedad pulmonar intersticial, dolor pleural, pleuresía, dolor faringolaríngeo, irritación	Hipertensión pulmonar, respiración sibilante, dolor orofaríngeo

			de garganta	
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		Pancreatitis, molestias abdominales, distensión abdominal, disgeusia, flatulencia	Hemorragia gastrointestinal, melena, úlceras en la boca, reflujo gastroesofágico, estomatitis, dolor esofágico, boca seca, gastritis, sensibilidad en los dientes	Perforación de úlcera gastrointestinal, hemorragia retroperitoneal, hematemesis, úlcera gástrica, esofagitis ulcerativa, subileus, enterocolitis, hemorroides, hernia de hiato, hemorragia rectal, gingivitis, úlcera esofágica*
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	Hiperbilirrubinemia (incluyendo aumento de la bilirrubina en la sangre)	Función hepática anormal	Hepatotoxicidad, hepatitis tóxica, ictericia	Colestasis, hepatomegalia
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		Sudores nocturnos, eczema, urticaria, hiperhidrosis, contusión, acné, dermatitis (incluyendo alérgica, exfoliativa y acneiforme)	Erupción exfoliativa, erupción debida al medicamento, dolor en la piel, equimosis, hinchazón facial	Eritema multiforme, eritema nodoso, úlceras en la piel, síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar, petequias, fotosensibilidad, ampollas, quistes dérmicos, hiperplasia sebácea, atrofia de la piel, decoloración de la piel, exfoliación de la piel, hiperpigmentación de la piel, hipertrofia de la piel, hiperqueratosis, psoriasis
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		Dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético, dolor de espalda, dolor en el costado, dolor en el cuello, debilidad muscular	Rigidez musculoesquelética, hinchazón articular	Artritis
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		Polaquiuria	Disuria, urgencia miccional, nocturia	Insuficiencia renal, hematuria, incontinencia urinaria, cromaturia
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>			Dolor en las mamas, ginecomastia, disfunción eréctil	Induración de las mamas, menorragia, hinchazón en el pezón
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Dolor en el pecho (incluyendo dolor torácico no cardíaco), dolor, pirexia, molestia torácica, malestar		Edema facial, edema gravitacional, síndrome pseudogripal, escalofríos, sensación de cambio en la temperatura corporal (incluyendo sensación de calor y de frío)	Edema localizado
<b>Exploraciones complementarias</b>	Aumento de ALT, aumento de AST, aumento de lipasa, aumento de colesterol de lipoproteínas (incluyendo de baja densidad y de alta densidad), aumento del colesterol total,	Disminución de la hemoglobina, aumento de la amilasa sanguínea, aumento de FAL, aumento de la gamma-glutamyltransferasa, aumento de la creatinina fosfoquinasa	Aumento de lactato deshidrogenasa sanguínea, disminución de la glucosa sanguínea, aumento de la urea sanguínea	Aumento de la troponina, aumento de la bilirrubina no conjugada en la sangre, disminución de la insulina sanguínea, disminución del péptido C de insulina, aumento de la hormona paratiroidea sanguínea

	aumento de los triglicéridos sanguíneos	sanguínea, disminución de peso, aumento de peso, aumento de la insulina sanguínea, disminución de globulinas		
--	---	--	--	--

\*Reacciones adversas observadas con Nilotinib 150 mg

### **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 una frecuencia mayor que durante 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 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 reacciones adversas seleccionadas**

#### ***Muerte súbita***

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

#### ***Reactivación de la hepatitis B***

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

#### **Experiencia poscomercialización**

Las siguientes reacciones adversas se han obtenido a partir de la experiencia poscomercialización con Nilotinib a través de informes de casos espontáneos, casos descritos en la literatura, programas de acceso expandido y estudios clínicos diferentes de los estudios 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.

#### **Población pediátrica**

Se ha estudiado la seguridad de Nilotinib en pacientes pediátricos (de 2 a <18 años) con LMC Ph+, de nuevo diagnóstico, en fase crónica en dos estudios. La frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas observadas en pacientes pediátricos han sido en general consistentes a las ya observadas en adultos, a excepción de las anomalías de las analíticas de hiperbilirrubinemia (grado 3-4: 13,0%) y de elevaciones de las transaminasas (AST grado 3-4: 1,4%, ALT grado 3-4: 8,7%) que fueron más frecuentemente notificadas que en pacientes adultos. Los niveles de bilirrubina y transaminasa hepática deben ser monitoreados durante el tratamiento.

### **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

#### **Mecanismo de acción**

Nilotinib es un inhibidor potente de la actividad de la tirosina quinasa ABL de la oncoproteína BCR-ABL tanto en las líneas celulares como en las células leucémicas primarias Ph+. El fármaco se une con alta afinidad al sitio 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 Ph+, de pacientes con LMC. En modelos de LMC en roedores, Nilotinib como agente único reduce la carga del tumor y prolonga la supervivencia después de la administración oral.

#### **Efectos farmacodinámicos**

Nilotinib tiene poco o ningún efecto sobre la mayoría de las otras proteínas quinasas examinadas, incluyendo Src, excepto para las quinasas de los receptores PDGF, KIT y Ephin, a las que inhibe a concentraciones dentro del intervalo alcanzado tras la administración oral a las dosis terapéuticas recomendadas para el tratamiento de la LMC (ver **Tabla 5**).

**Tabla 5: Perfil de quinasas de Nilotinib (fosforilación IC<sub>50</sub> nM)**

BCR-ABL	PDGFR	KIT
20	69	210

#### **FARMACOCINÉTICA**

##### **Absorción**

Se alcanzaron concentraciones pico de Nilotinib 3 horas después de la administración oral. La absorción 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>máx</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*.

##### **Metabolismo**

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

##### **Eliminación**

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

Nilotinib inalterado supuso el 69% de la dosis.

La 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. El 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.

#### **Población pediátrica**

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

#### **SOBREDOSIFICACIÓN**

Se han notificado casos aislados de sobredosis intencionada con Nilotinib, en que se ingirieron un número no especificado de cápsulas duras combinadas con alcohol y con otros medicamentos. Los eventos 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 debe mantener al paciente en observación y administrar el tratamiento de soporte adecuado.

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

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

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

Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/ 4808-2655

#### **PRESENTACIÓN**

**NILOTINIB TUTEUR®/Nilotinib 150 mg y 200 mg:** Envases conteniendo 28, 40, 112, 120 y 392 cápsulas duras, siendo ésta última presentación de uso hospitalario exclusivo.

#### **CONSERVACIÓN**

Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.

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

#### **ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

**DIRECCIÓN TÉCNICA:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.:** Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Elaborado en:** TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Au

Argentina, Rodolfo  
CUIL 20047031932



FERRINI Jorgelina María De Los Ángeles  
CUIL 27250217728





**NILOTINIB TUTEUR®**  
**Nilotinib 150 mg y 200 mg**  
Cápsulas duras

---

**PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: BLÍSTER NILOTINIB TUTEUR® 150 mg**

**TUTEUR**  
**NILOTINIB 150 mg**

Lote:  
Vencimiento:



CASTAGNA Edgardo Dario  
CUIL 20144073054



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932





**NILOTINIB TUTEUR®**  
**Nilotinib 150 mg y 200 mg**  
Cápsulas duras

---

**PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: BLÍSTER NILOTINIB TUTEUR® 200 mg**

**TUTEUR**  
**NILOTINIB 200 mg**

Lote:  
Vencimiento:



CASTAGNA Edgardo Dario  
CUIL 20144073054



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932



**NILOTINIB TUTEUR®**  
**Nilotinib 150 mg y 200 mg**  
Cápsulas duras

**PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE NILOTINIB TUTEUR® 150 mg**

**USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO**

**NILOTINIB TUTEUR®**  
**Nilotinib 150 mg**  
Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada  
Industria Argentina

**Envase conteniendo 392 cápsulas duras**

**Administración oral**

**COMPOSICIÓN**

Cada cápsula dura de **NILOTINIB TUTEUR® 150 mg** contiene: Nilotinib 150 mg.  
Excipientes: c.s.p

**POSOLOGÍA**

Ver prospecto adjunto.

**Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD  
CERTIFICADO N°**

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

**DIRECCIÓN TÉCNICA:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**, Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Elaborado en:** Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.



CASTAGNA Edgardo Dario  
CUIL 20144073054



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932



**NILOTINIB TUTEUR®**  
**Nilotinib 150 mg y 200 mg**  
Cápsulas duras

**PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE NILOTINIB TUTEUR® 150 mg**

**NILOTINIB TUTEUR®**  
**Nilotinib 150 mg**  
Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada  
Industria Argentina

**Envase conteniendo 28 cápsulas duras**

**Administración oral**

**COMPOSICIÓN**

Cada cápsula dura de **NILOTINIB TUTEUR® 150 mg** contiene: Nilotinib 150 mg.  
Excipientes: c.s.p

**POSOLOGÍA**

Ver prospecto adjunto.

**Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD  
CERTIFICADO N°**

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

**DIRECCIÓN TÉCNICA:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.,** Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Elaborado en:** Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**NOTA:** Igual texto se utilizará para las presentaciones de 40, 112 y 120 cápsulas duras.

LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932



CASTAGNA Edgardo Dario  
CUIL 20144073054





Buenos Aires, 23 DE MARZO DE 2022.-

**DISPOSICIÓN N° 2160**

**ANEXO**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)  
CERTIFICADO N° 59620**

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: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

N° de Legajo de la empresa: 9949

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: NILOTINIB TUTEUR

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

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
--

NILOTINIB 150 mg COMO NILOTINIB CLORHIDRATO DIHIDRATO 170,54 mg
---

<b>Excipiente (s)</b>
-----------------------

LACTOSA MONOHIDRATO 191,34 mg POLVO
CROSPROVIDONA 15,9 mg POLVO
POLOXAMERO 188 3,19 mg POLVO
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 2,11 mg POLVO
ESTEARATO DE MAGNESIO 2,11 mg POLVO
COLORANTE AMARILLO DE QUINOLINA (D Y C N~10 LACA LUMINICA)(CI 47005) 0,05044 mg CÁPSULA
AZORRUBINA LACA ALUMINICA (CI 14720) 0,04753 mg CÁPSULA
GELATINA 96,5183 mg CÁPSULA
COLORANTE ROJO ALLURA FD&C N° 40 (CI 16035) 0,1067 mg CÁPSULA
COLORANTE DIOXIDO DE TITANIO (CI 77891) 0,277032 mg CÁPSULA

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 7 CÁPSULAS DURAS

BLISTER CONTENIENDO 10 CÁPSULAS DURAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 4 BLISTERS DE 7 CAPSULAS DURAS CADA UNO.

ENVASE CONTENIENDO 16 BLISTERS DE 7 CAPSULAS DURAS CADA UNO.

ENVASE CONTENIENDO 56 BLISTERS DE 7 CAPSULAS DURAS CADA UNO (USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO)

ENVASE CONTENIENDO 4 BLISTERS DE 10 CAPSULAS DURAS CADA UNO.

ENVASE CONTENIENDO 12 BLISTERS DE 10 CAPSULAS DURAS CADA UNO.

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



Presentaciones: 28, 40, 112, 120, 392 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 25°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: NILOTINIB TUTEUR® está indicado para el tratamiento de: •  
 Pacientes adultos y pediátricos con Leucemia Mieloide Crónica (LMC) cromosoma Filadelfia positivo (Ph+), de nuevo diagnóstico, en fase crónica. •  
 Pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica y en fase acelerada, con resistencia o intolerancia a un tratamiento previo, incluido imatinib.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	8390/17	AV. EVA PERÓN 5824/30 Y DR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA N°5921/23/25/27/33,	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

**b)Acondicionamiento primario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	8390/17	AV. EVA PERÓN 5824/30 Y DR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA N°5921/23/25/27/33	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
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	8390/17	AV. EVA PERÓN 5824/30 Y DR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA N°5921/23/25/27/33	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: NILOTINIB TUTEUR

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 DIHIDRATO 227,38 mg

**Excipiente (s)**

LACTOSA MONOHIDRATO 137,89 mg POLVO  
 CROSPVIDONA 15,9 mg POLVO  
 POLOXAMERO 188 3,19 mg POLVO  
 COLORANTE AMARILLO OCASO (CI 15985) 0,00291 mg CÁPSULA  
 COLORANTE DIOXIDO DE TITANIO (CI 77891) 0,277032 mg CÁPSULA  
 GELATINA 96,6037 mg CÁPSULA  
 DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 2,11 mg POLVO  
 ESTEARATO DE MAGNESIO 2,11 mg POLVO  
 COLORANTE AMARILLO DE QUINOLINA (D Y C N~10 LACA LUMINICA)(CI 47005) 0,1164 mg CÁPSULA

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





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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 7 CÁPSULAS DURAS

BLISTER CONTENIENDO 10 CÁPSULAS DURAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 4 BLISTERS DE 7 CAPSULAS DURAS CADA UNO.

ENVASE CONTENIENDO 16 BLISTERS DE 7 CAPSULAS DURAS CADA UNO.

ENVASE CONTENIENDO 56 BLISTERS DE 7 CAPSULAS DURAS CADA UNO (USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

ENVASE CONTENIENDO 4 BLISTERS DE 10 CAPSULAS DURAS CADA UNO.

ENVASE CONTENIENDO 12 BLISTERS DE 10 CAPSULAS DURAS CADA UNO.

Presentaciones: 28, 40, 112, 120, 392 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 25°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: NILOTINIB TUTEUR® está indicado para el tratamiento de: •  
Pacientes adultos y pediátricos con Leucemia Mieloide Crónica (LMC)  
cromosoma Filadelfia positivo (Ph+), de nuevo diagnóstico, en fase crónica. •  
Pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica y en fase acelerada, con  
resistencia o intolerancia a un tratamiento previo, incluido imatinib.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	8390/17	AV. EVA PERÓN 5824/30 Y DR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA Nº5921/23/25/27/33,	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
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	8390/17	AV. EVA PERÓN 5824/30 Y DR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA Nº5921/23/25/27/33	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

##### c) Acondicionamiento secundario:

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

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



Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	8390/17	AV. EVA PERÓN 5824/30 Y DR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA Nº5921/23/25/27/33	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente Nº: 1-0047-2000-000404-18-7



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

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