



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número: DI-2023-9682-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 10 de Noviembre de 2023

Referencia: 1-0047-2000-000323-22-4

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000323-22-4 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

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

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

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

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

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

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

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN 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 LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial NOVOTINIB y nombre/s genérico/s NILOTINIB , la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A. .

ARTÍCULO 2º.-Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF - 16/05/2022 11:52:51, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION01.PDF - 16/05/2022 11:52:51, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 16/05/2022 11:52:51, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF - 16/05/2022 11:52:51, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF - 16/05/2022 11:52:51, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 16/05/2022 11:52:51, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF - 16/05/2022 11:52:51, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF - 16/05/2022 11:52:51 .

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

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

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 31/10/2023 14:37:51 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° 1-0047-2000-000323-22-4

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2023.11.10 15:55:07 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

Novotinib[®]

**Nilotinib 50 mg
Cápsulas Dura**

INDUSTRIA ARGENTINA

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA

Cada capsula dura de **Novotinib[®]** contiene: 50 mg de Nilotinib (equivalente a 55,15 mg de Nilotinib Clorhidrato Monohidrato).

Excipientes: lactosa monohidrato; crospovidona; poloxámero 188; dióxido de silicio coloidal; estearato de magnesio, dióxido de titanio, gelatina incolora

Este medicamento contiene Lactosa.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C

PRESENTACIÓN

Nilotinib[®] 50 mg se presenta en envase conteniendo: 120 capsulas duras

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° XXXXXX.

Director Técnico: Laura A. B. Hernandez - Farmacéutico.

Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532 |elea.com

Elaborado en

Lote:

Vencimiento:



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

Firmado digitalm **anmat** :
RABINOVITZ Gabriela Fernanda
Fecha y hora: 04.05.2022 11:31:31



PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

Novotinib[®]
Nilotinib 150 mg
Cápsulas Dura

INDUSTRIA ARGENTINA

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA

Cada capsula dura de **Novotinib[®]** contiene: 150 mg de Nilotinib (equivalente a 165,45 mg de Nilotinib Clorhidrato Monohidrato).

Excipientes: lactosa monohidrato; crospovidona; poloxámero 188; dióxido de silicio coloidal; estearato de magnesio, dióxido de titanio, gelatina incolora

Este medicamento contiene Lactosa.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C

PRESENTACIÓN

Novotinib[®] 150 mg se presenta en envase conteniendo: 120 capsulas duras

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° XXXXXX.

Director Técnico: Laura A. B. Hernandez - Farmacéutico.

Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532 | jelea.com

Elaborado en

Lote:

Vencimiento:



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

Firmado digitalm **anmat** :
RABINOVITZ Gabriela Fernanda
Fecha y hora: 04.05.2022 11:31:35



PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

Novotinib[®] **Nilotinib 200 mg** **Cápsulas Dura**

INDUSTRIA ARGENTINA

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA

Cada capsula dura de **Novotinib[®]** contiene: 200 mg de Nilotinib (equivalente a 220,6 mg de Nilotinib Clorhidrato Monohidrato).

Excipientes: lactosa monohidrato; crospovidona; poloxámero 188; dióxido de silicio coloidal; estearato de magnesio, dióxido de titanio, gelatina incolora

Este medicamento contiene Lactosa.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C

PRESENTACIÓN

Novotinib[®] 200 mg se presenta en envase conteniendo: 120 capsulas duras

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° XXXXXX.

Director Técnico: Laura A. B. Hernandez - Farmacéutico.

Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532 |elea.com

Elaborado en

Lote:

Vencimiento:



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

Firmado digitalm **anmat** :
RABINOVITZ Gabriela Fernanda
Fecha y hora: 04.05.2022 11:31:40



Proyecto de información para el paciente

Novotinib®

Nilotinib 50mg, 150mg, 200 mg

Cápsulas Duras

INDUSTRIA ARGENTINA

Venta bajo receta archivada

Lea atentamente esta información antes de comenzar a utilizar este medicamento, y cada vez que renueve su receta. Podría contener nueva información. Conserve esta información, puede necesitar leerla nuevamente.

- Si tiene preguntas adicionales, consulte con su médico.
- Este medicamento ha sido prescripto para Ud., no lo comparta con otros. Podría perjudicarlos, aun cuando los síntomas sean los mismos que los suyos.
- Este medicamento sólo debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica archivada.
- Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o tratamiento.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos no descriptos en este texto.

Contenido del prospecto

1. ¿Qué es **Novotinib**® y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar **Novotinib**®?
3. ¿Cómo tomar **Novotinib**®?
4. Posibles efectos adversos
5. ¿Cómo debo conservar **Novotinib**®?
6. Contenido del envase e información adicional

1. ¿Qué es **Novotinib**® y para qué se utiliza?

Novotinib® es un medicamento que contiene un principio activo denominado Nilotinib.

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



Novotinib[®] se utiliza en pacientes adultos y niños a partir de los 2 años con:

- LMC de nuevo diagnóstico.
- Pacientes con LMC que han dejado de obtener un beneficio terapéutico con un tratamiento previo para LMC que incluya imatinib. También se usa en pacientes que presentaron efectos secundarios graves con el tratamiento previo para su leucemia y no pueden continuar recibiendo dicho tratamiento.

¿Cómo actúa Novotinib[®]?

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

Control del tratamiento con Novotinib[®]

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

- La cantidad de células sanguíneas en el organismo (glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas) para comprobar si **Novotinib**[®] es bien tolerado.
- el funcionamiento de páncreas e hígado
- Los electrolitos de su cuerpo (potasio, magnesio), estos son importantes en el funcionamiento de su corazón.
- El nivel de grasas en su sangre.

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

Su médico evaluará regularmente su tratamiento y decidirá si debe continuar tomando **Novotinib**[®]. Si se le indica que suspenda el tratamiento su médico monitorizará su LMC y puede solicitarle retomar el tratamiento si su condición indica dicha necesidad.

Si tiene cualquier pregunta sobre cómo funciona **Novotinib**[®] o la causa por la que le han prescrito el fármaco, consulte con su médico.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar Novotinib[®]?

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

No tome Novotinib[®] si:

Es alérgico al Nilotinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento. Si cree que puede ser alérgico, informe a su médico **antes de tomar Novotinib**[®].

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar **Novotinib**[®]:

- sí ha sufrido con anterioridad acontecimientos cardiovasculares como un ataque al corazón, dolor en el pecho (angina), problemas con el aporte de sangre a su cerebro (ictus) o problemas con el flujo de sangre a su pierna (claudicación) o si tiene factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares como presión sanguínea alta (hipertensión), diabetes o problemas con el nivel



de grasas en su sangre (alteraciones de los lípidos).

- sí tiene una **alteración del corazón**, como una señal eléctrica anómala llamada «prolongación del intervalo QT».
- sí recibe **tratamiento con medicamentos** que afectan el ritmo cardíaco (antiarrítmicos) o el hígado (ver **Uso de Novotininib® con otros medicamentos**).
- sí sufre falta de potasio o magnesio.
- sí tiene una alteración del hígado o del páncreas.
- sí tiene síntomas como facilidad de aparición de hematomas, sensación de cansancio o dificultad al respirar o ha presentado infecciones de forma repetida.
- sí ha sufrido una intervención quirúrgica que ha supuesto la extirpación del estómago completo (gastrectomía total).
- si usted ha tenido alguna vez o podría tener actualmente una infección por hepatitis B. Esto se debe a que durante el tratamiento con Nilotininib la hepatitis B puede volver a activarse. Su médico comprobará si hay signos de esta infección antes de iniciar el tratamiento.

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

Durante el tratamiento con **Novotininib®**

- sí sufre un desmayo (pérdida de consciencia) o tiene un ritmo cardíaco irregular mientras está tomando **Novotininib®**, **informe a su médico inmediatamente** pues esto puede ser un signo de un problema grave del corazón. La prolongación del intervalo QT o bien un ritmo cardíaco irregular pueden provocar la muerte súbita. Se han notificado casos poco frecuentes de muerte súbita en pacientes que toman **Novotininib®**.
- sí sufre palpitaciones repentinas del corazón, debilidad muscular grave o parálisis, convulsiones o cambios repentinos de comportamiento o nivel de alerta, informe a su médico inmediatamente puesto que puede ser un signo de una rotura rápida de células cancerosas denominado síndrome de lisis tumoral. Se han notificado casos raros de síndrome de lisis tumoral en pacientes tratados con **Novotininib®**.
- sí desarrolla dolor en el pecho o malestar, entumecimiento o debilidad, problemas al caminar o con el habla, dolor, decoloración o sensación de frío en una extremidad, **informe a su médico inmediatamente** pues esto puede ser un signo de un acontecimiento cardiovascular. Se han comunicado casos de acontecimientos cardiovasculares graves incluyendo problemas con el flujo de sangre a la pierna (enfermedad arterial oclusiva periférica), enfermedad isquémica del corazón y problemas con el aporte de sangre al cerebro (enfermedad isquémica cerebrovascular) en pacientes que toman **Novotininib®**. Su médico debe evaluar el nivel de grasas (lípidos) y azúcar en su sangre antes de comenzar el tratamiento con **Novotininib®** y durante el tratamiento con **Novotininib®**.
- sí 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 **Novotininib®**.
- Consulte a su médico inmediatamente o lo antes posible si Ud. Presenta fiebre, erupción en la piel, dolor e inflamación en las articulaciones, así como cansancio, pérdida de apetito, náuseas, ictericia (coloración amarillenta en la piel), dolor en el abdomen superior derecho, materia fecal clara y orina oscura (posibles signos de reactivación de hepatitis B)

Si Ud. Es el padre o tutor legal de un niño que está siendo tratado con Nilotinib comuníquese de inmediato con su médico si se encuentra en alguna de las condiciones anteriores.

Uso de Novotinib® con otros medicamentos

Novotinib® puede interferir con algunos medicamentos.

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento. Estos incluyen, en particular:

- Antiarrítmicos utilizados para tratar el ritmo cardíaco irregular, como amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina, sotalol.
- cloroquina, halofantrina, claritromicina, haloperidol, metadona, moxifloxacina.
- medicamentos que pueden tener un efecto no deseado sobre la función del corazón;
- ketoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina utilizados para tratar infecciones;
- ritonavir un medicamento del grupo de las «antiproteasas» utilizado para tratar el VIH;
- carbamazepina, fenobarbital, fenitoína – utilizados para tratar la epilepsia;
- rifampicina utilizada para tratar la tuberculosis;
- Hierba de San Juan un producto derivado de las plantas utilizado para tratar la depresión y otras situaciones (también conocido como *Hypericum perforatum*);
- midazolam utilizado para aliviar la ansiedad antes de la cirugía;
- alfentanilo y fentanilo, utilizados para tratar el dolor y utilizados como sedantes antes o durante cirugía o procedimiento médico.
- Ciclosporina, sirolimus y tacrolimus, medicamentos que suprimen la habilidad de “autodefensa” del cuerpo y la defensa contra infecciones, comúnmente utilizados para prevenir el rechazo de órganos trasplantados como el hígado corazón y riñón
- warfarina utilizado para tratar alteraciones de la coagulación (como coágulos en la sangre o trombosis);
- astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina, bepridil o alcaloides ergóticos (ergotamina, dihidroergotamina).
- Lovastatina, simvastatina, utilizados para tratar niveles altos de grasa en sangre

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

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

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



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

Toma de Novotinib® con alimentos y bebidas

No tome Novotinib® junto con las comidas. Los alimentos pueden aumentar la absorción de **Novotinib®** y por lo tanto aumentar la cantidad de **Novotinib®** en la sangre, posiblemente hasta un nivel peligroso. No debe beber jugo de pomelo ni comer pomelo. Evite las naranjas de Sevilla y granada. Estos podrían aumentar la cantidad de **Novotinib®** en la sangre, probablemente hasta un nivel peligroso.

Si tiene dificultades para tragar las cápsulas duras, puede dispersarse el contenido de cada una de ellas en 1 cucharadita de té de compota de manzana y debe tomarse de inmediato. Para más información ver 3- ¿Cómo tomar Novotinib®?

Ancianos (65 años o mayores)

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

Embarazo, lactancia y fertilidad

- No se recomienda el uso de **Novotinib®** durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Si está embarazada o piensa que pudiera estarlo, informe a su médico, quien comentará con usted si puede tomar **Novotinib®** durante el embarazo.
- Las mujeres que pueden quedarse embarazadas deberán utilizar medidas muy efectivas de anticoncepción durante el tratamiento y hasta dos semanas después de finalizar el tratamiento.
- No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con **Novotinib®**. Informe a su médico si está en período de lactancia.

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

Conducción y uso de máquinas

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

Novotinib® 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 Novotinib®?

Siempre tome **Novotinib®** exactamente como le ha indicado el médico. Si no está seguro, consulte con el médico.

¿Qué cantidad de Novotinib® debe tomar?



Pacientes adultos:

- Pacientes **recientemente diagnosticados con LMC**: tomar **2 cápsulas duras de 150 mg, 2 veces al día (300 mg, 2 veces al día)**.
- Pacientes **que no tuvieron beneficios con un tratamiento previo para LMC**: tomar **2 cápsulas duras de 200 mg, 2 veces al día (400 mg, 2 veces al día)**.

Su médico puede indicarle una dosis menor dependiendo de su respuesta al tratamiento.

Niños y adolescentes:

La dosis prescrita a su hijo **dependerá de su peso corporal y de su altura**. El médico calculará la dosis correcta y le comunicará cuántas cápsulas duras de Novotinib® debe darle a su hijo.

La dosis total diaria no debe superar 800 mg.

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

Cuando tomar Novotinib®

Tome las cápsulas:

- Dos veces al día (aproximadamente cada 12 horas).
- Por lo menos 2 horas después de ingerir alimentos.
- Luego aguarde al menos 1 hora antes de comer de nuevo.

Si tiene dudas respecto del momento en que debe tomar **Novotinib®**, consulte con el médico.

La toma de **Novotinib®** a la misma hora cada día le ayudará a recordar cuándo tomar cápsulas duras.

¿Cómo tomar Novotinib®?

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

¿Cuánto se debe tomar?

Durante cuánto tiempo tomar Novotinib®

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

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

Si olvidó tomar Novotinib®



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

Si interrumpe el tratamiento con Novotinib®

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

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

Si toma más Novotinib® del que debe

Si toma más **Novotinib®** del que debe, consulte a un médico o acuda a un hospital inmediatamente. Lleve el envase del medicamento y este prospecto con usted.

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 Alejandro Posadas: Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.
- Centro Nacional de Intoxicaciones: Tel.: 0800-333-0160.

Para otras consultas Centro de Atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix: 0800-333-3532.

4. Posibles efectos adversos

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

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

Algunas reacciones adversas pueden ser graves.

Si usted sufre un desmayo (pérdida de la conciencia) o tiene un ritmo cardíaco irregular mientras toma Novotinib®, llame a su médico ya que ello puede deberse a un trastorno cardíaco serio.

Algunos efectos colaterales, especialmente cuando ocurren simultáneamente con ciertos otros, pueden indicar un trastorno serio, como se explica luego.

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 en muy pocos pacientes.



- rápido aumento de peso, hinchazón de las manos, tobillos, pies o cara (signos de retención de agua)
- dolor en el pecho, aumento de la presión arterial, ritmo cardíaco irregular, coloración azul de los labios, lengua o piel (signos de alteraciones del corazón)
- dificultades para respirar, tos, estertores con o sin fiebre (sonidos que se producen al respirar), hinchazón de pies o piernas (signos de alteraciones de pulmón)
- fiebre, facilidad para tener hematomas, infecciones frecuentes (signos de alteraciones de la sangre)
- visión borrosa, pérdida de visión, sangre en el ojo (signos de alteraciones en el ojo)
- hinchazón y dolor en una parte del cuerpo (signos de coágulos en una vena)
- dolor abdominal, náusea, estreñimiento, hinchazón del abdomen (signos de alteraciones gastrointestinales)
- dolor abdominal superior grave (signo de pancreatitis)
- color amarillo en la piel y los ojos, náusea, pérdida de apetito, orina de color oscuro (signos de alteración del hígado)
- erupción, bultos rojos dolorosos, dolor en las articulaciones y músculos (signos de alteraciones en la piel)
- sed excesiva, aumento en la eliminación de orina, aumento del apetito con pérdida de peso, cansancio (signos de un alto nivel de azúcar en la sangre)
- náuseas, dificultad para respirar, latido cardíaco irregular, orina turbia, cansancio y/o molestias en las articulaciones asociados con resultados anormales de los análisis de sangre (como niveles elevados de potasio, ácido úrico y fósforo y bajos niveles de calcio)
- dolor, molestias, debilidad o calambres en los músculos de las piernas, que pueden ser debidos a la disminución del riego sanguíneo, úlceras en las piernas o brazos que cicatrizan lentamente o no cicatrizan y cambios apreciables en el color (azul o pálido) o la temperatura (enfriamiento) de las piernas o los brazos, pues estos síntomas podrían ser signos de bloqueo de las arterias en el miembro afectado (pierna o brazo) y los dedos (de los pies o de las manos)

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)

- dolor de cabeza
- cansancio
- picazón, erupción, piel seca
- dolor abdominal, náuseas, vómitos
- estreñimiento, diarrea
- pérdida de pelo
- dolor muscular, dolor musculoesquelético, dolor en las extremidades, dolor en las articulaciones, dolor de huesos y dolor en la columna tras suspender el tratamiento.
- nivel de bilirrubina alto en la sangre (función del hígado)
- nivel de lipasa alto en la sangre (función del páncreas)

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)

- Infecciones respiratorias del tracto superior.
- Malestar estomacal después de comer, flatulencia.
- Dolor de hueso, espasmos musculares, debilidad muscular.
- Dolor, incluyendo dolor de espalda, cuello y en las extremidades, dolor o molestias en el costado del cuerpo.
- Acné, piel verrugosa, disminución de sensibilidad en la piel, urticaria, sudoración excesiva o nocturna.
- Disminución o aumento de peso, disminución del apetito, alteración del sentido del gusto.
- Insomnio, depresión, ansiedad.
- Trastornos vocales.
- Sangrados nasales.
- Frecuente necesidad de orinar.
- Malestar general.
- Retraso del crecimiento en niños y adolescentes
- Si alguno de estos efectos lo afecta severamente, informe a su médico.

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)

- Boca seca, llagas.
- Dolor mamario.
- Gota
- Aumento del apetito.
- Trastornos de la atención.
- Trastornos en la erección, crecimiento de mamas en hombres.
- Síntomas de tipo gripal.
- Dolor de garganta.
- Neumonía, bronquitis, infección del tracto urinario, aftas orales o vaginales, infecciones por el virus del Herpes.
- Rigidez muscular y articular, hinchazón de las articulaciones.
- Sensación de cambios de temperatura corporal (incluyendo sensación de frío y calor).
- Sensibilidad en los dientes.

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

En muy pocos pacientes tratados con Novotinib[®], se han notificado las siguientes reacciones adversas:

- Alergia (hipersensibilidad).
- Síndrome de manos y pies (enrojecimiento y/o hinchazón y posiblemente descamación de las palmas de las manos y plantas de los pies), psoriasis (parches de piel engrosada de color rojo/plata), aumento de la sensibilidad de la piel a la luz, infecciones fúngicas en los pies, quistes cutáneos, decoloración de la piel, adelgazamiento o engrosamiento de la piel y engrosamiento de la capa más exterior de la piel.
- Dificultad para oír, dolor de oídos, ruidos (timbre) en los oídos.
- Inflamación articular.
- Trastornos emocionales, pérdida de memoria.

- Incontinencia urinaria.
- Enterocolitis (inflamación intestinal).
- Hemorroides, abscesos anales.
- Sensación de endurecimiento de las mamas, inflamación de los pezones, menstruación abundante.
- Sangrado de encías, ablandamiento o inflamación de encías, verrugas orales.
- Impulso de mover una parte del cuerpo (comúnmente la pierna) para detener sensaciones molestas.
- Parálisis de cualquier músculo de la cara

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

Durante el tratamiento con **Novotinib**[®] también puede presentar algunos resultados anómalos 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 (función del páncreas),
- nivel alto de bilirrubina en la sangre (función del hígado) o
- nivel alto de creatinina en la sangre (función del riñón),
- nivel bajo o alto de insulina en la sangre (una hormona reguladora del nivel de azúcar en la sangre),
- nivel bajo o alto de azúcar, o
- nivel alto de grasas en la sangre.
- aumento del nivel de potasio, calcio, fósforo o ácido úrico
- disminución del nivel de magnesio, potasio, sodio, calcio o fósforo
- cambio en las proteínas sanguíneas (nivel bajo de globulinas o presencia de paraproteínas)
- nivel alto de hormona paratiroidea (una hormona que regula los niveles de calcio y fósforo), nivel sanguíneo bajo o alto de insulina (una hormona que regula el nivel de azúcar).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarse con el departamento de farmacovigilancia de laboratorio Elea, comunicándose al 0800-333-3532

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

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. ¿Cómo debo conservar Novotinib[®]?



Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Novotinib®

- El principio activo es Nilotinib (equivalente a Nilotinib Clorhidrato Monohidrato)

Cada capsula dura de **Novotinib**® contiene: 50 mg de Nilotinib (equivalente a 55,15 mg de Nilotinib Clorhidrato Monohidrato).

Excipientes: lactosa monohidrato; crospovidona; poloxámero 188; dióxido de silicio coloidal; estearato de magnesio, dióxido de titanio, gelatina incolora

Cada capsula dura de **Novotinib**® contiene: 150 mg de Nilotinib (equivalente a 165,45 mg de Nilotinib Clorhidrato Monohidrato).

Excipientes: lactosa monohidrato; crospovidona; poloxámero 188; dióxido de silicio coloidal; estearato de magnesio, dióxido de titanio, gelatina incolora

Cada capsula dura de **Novotinib**® contiene: 200 mg de Nilotinib (equivalente a 220,6 mg de Nilotinib Clorhidrato Monohidrato).

Excipientes: lactosa monohidrato; crospovidona; poloxámero 188; dióxido de silicio coloidal; estearato de magnesio, dióxido de titanio, gelatina incolora

Información adicional

“Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp Lactasa o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.”

Presentaciones de Novotinib®

Novotinib® 50 mg se presenta en envase conteniendo: 120 cápsulas duras.

Novotinib® 150 mg se presenta en envase conteniendo: 120 cápsulas duras.

Novotinib® 200 mg se presenta en envase conteniendo: 120 cápsulas duras.

MANTENGASE ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. MANTENER EN EL ENVASE ORIGINAL

Este medicamento ha sido prescrito para su condición clínica actual, debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que figura en el envase exterior. La fecha de vencimiento se refiere al último día de ese mes.



“Ante cualquier inconveniente con el medicamento el paciente puede contactarse al centro de atención al cliente de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532. O bien llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> ó llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234”.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° XXXXXX.

Directora Técnica: Laura A. B. Hernández - Farmacéutica.

Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532 |elea.com

Elaborado en ,,,,

Fecha de última revisión:

PROSPECTO

Novotinib®

Nilotinib 50mg, 150mg, 200 mg
Cápsulas Duras

INDUSTRIA ARGENTINA

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA

Cada capsula dura de **Novotinib**® contiene: 50 mg de Nilotinib (equivalente a 55,15 mg de Nilotinib Clorhidrato Monohidrato).

Excipientes: lactosa monohidrato; crospovidona; poloxámero 188; dióxido de silicio coloidal; estearato de magnesio, dióxido de titanio, gelatina incolora

Cada capsula dura de **Novotinib**® contiene: 150 mg de Nilotinib (equivalente a 165,45 mg de Nilotinib Clorhidrato Monohidrato).

Excipientes: lactosa monohidrato; crospovidona; poloxámero 188; dióxido de silicio coloidal; estearato de magnesio, dióxido de titanio, gelatina incolora

Cada capsula dura de **Novotinib**® contiene: 200 mg de Nilotinib (equivalente a 220,6 mg de Nilotinib Clorhidrato Monohidrato).

Excipientes: lactosa monohidrato; crospovidona; poloxámero 188; dióxido de silicio coloidal; estearato de magnesio, dióxido de titanio, gelatina incolora

Este medicamento contiene Lactosa.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico; inhibidor de la proteína tirosina-quinasa.

INDICACIONES

Novotinib® está indicado para:

- Tratamiento de primera línea de pacientes adultos y pediátricos a partir de los 2 años de edad con Leucemia Mieloide Crónica Positiva para Cromosoma Filadelfia (LMC Ph+) en la Fase Crónica (FC).
- Tratamiento de pacientes adultos con Leucemia Mieloide Crónica Positiva para Cromosoma Filadelfia (LMC Ph+) en las Fases Crónica (FC) y Acelerada (FA), en caso de resistencia o alta toxicidad bajo tratamiento previo incluyendo imatinib.
- Tratamiento de pacientes pediátricos a partir de los 2 años de edad con Leucemia Mieloide Crónica, Cromosoma Filadelfia Positivo (LMCPh+) en la Fase Crónica (FC) con resistencia o intolerancia a tratamientos previos incluyendo imatinib.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Código ATC: L01XE08

Mecanismo de acción

Novotinib® es un inhibidor potente y selectivo de la actividad de la tirosina-quinasa ABL de la oncoproteína BCR-ABL, tanto en líneas celulares como en células leucémicas primarias portadoras del Cromosoma Filadelfia (Ph+). El fármaco se fija con gran afinidad al dominio

de unión del ATP, de tal manera que produce una potente inhibición de la BCR-ABL normal y mantiene su actividad contra 32 de 33 formas mutadas de BCR-ABL que son resistentes a imatinib. Como consecuencia de esta actividad bioquímica, Nilotinib inhibe selectivamente la proliferación e induce la apoptosis de líneas celulares dependientes de la oncoproteína BCR-ABL y en células leucémicas primarias Ph⁺ de pacientes con LMC. En modelos murinos de LMC, la monoterapia con Nilotinib por vía oral, reduce la carga tumoral y prolonga la supervivencia.

Farmacodinamia (FD)

Novotininib[®] tiene efectos escasos o nulos frente a la mayoría de las quinasas analizadas, incluida la SRC, excepto por el Factor de Crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), KIT, Receptor del Factor tipo 1 estimulante de colonias (CSF-1R), Receptor del dominio de discoidina (DDR) y Kinasa del receptor de efrina, a las que inhibe en el intervalo de concentraciones que normalmente se alcanzan tras la administración oral de las dosis terapéuticas recomendadas para el tratamiento de la LMC (ver “Tabla 1”).

Tabla 1 Perfil quinásico de Nilotinib (fosforilación CI₅₀ nM)

BCR-ABL	PDGFR	KIT
20	69	210

Farmacocinética

Absorción

Las concentraciones máximas de Nilotinib se alcanzan 3 horas después de la administración oral. La absorción de Nilotinib tras la administración oral es de 30% aproximadamente. La biodisponibilidad absoluta de Nilotinib no ha sido determinada. En comparación con una solución bebible (pH = 1,2 - 1,3), la biodisponibilidad relativa de Nilotinib en cápsulas es del 50% aproximadamente.

Cuando Nilotinib se administra con alimentos a voluntarios sanos, la Concentración Plasmática Máxima (C_{máx}) y el Área Bajo la Curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo (ABC) de Nilotinib aumentan en un 112% y un 82%, respectivamente, en comparación con la administración en ayunas. La administración de Nilotinib 30 minutos o 2 horas después de una comida aumentó la biodisponibilidad de Nilotinib en un 29% y 15%, respectivamente (ver “Posología/Dosificación – Modo de Administración”, “Precauciones” e “Interacciones”). La absorción de Nilotinib (biodisponibilidad relativa) puede disminuir alrededor de un 48% en pacientes con gastrectomía total y un 22% en pacientes con gastrectomía parcial. “Precauciones”

Distribución

El cociente sangre/plasma de Nilotinib es de 0,68. Los experimentos in vitro indican que el grado de unión a proteínas plasmáticas es del 98%.

Biotransformación/Metabolismo

Las principales vías metabólicas identificadas en sujetos sanos son la oxidación y la hidroxilación. Nilotinib es el principal componente circulante en el suero, metabolizado principalmente por el CYP3A4. Ninguno de los metabolitos contribuye en grado significativo a la actividad farmacológica de Nilotinib.

Eliminación

Tras la administración a sujetos sanos de una dosis única de Nilotinib radiomarcado, más del 90% de la dosis se eliminó en un plazo de 7 días, principalmente en las heces. El 69% de la dosis corresponde al fármaco inalterado.

La vida media de eliminación aparente, estimada a partir de la farmacocinética tras dosis múltiples administradas a diario, fue de 17 horas aproximadamente. La farmacocinética de Nilotinib presentó una variabilidad interindividual entre moderada y grande (%CV: 33%-43%).

Linealidad o no linealidad

La exposición a Nilotinib en el estado de equilibrio depende de la dosis, pero a partir de 400 mg 1 vez al día, la exposición sistémica aumenta de forma menos proporcional a la dosis. En el estado de equilibrio, la exposición sistémica diaria a Nilotinib con la pauta posológica de 400 mg 2 veces al día fue un 35% mayor que con la de 800 mg 1 vez al día. La exposición sistémica (ABC) a Nilotinib en el estado de equilibrio con dosis de 400 mg 2 veces al día fue aproximadamente un 13,4 % mayor que con 300 mg 2 veces al día. La concentración es mínima y máxima medias de Nilotinib a lo largo de 12 meses fueron, respectivamente, alrededor de un 15,7% y un 14,8% mayores con 400 mg 2 veces al día que con 300 mg 2 veces al día. No se observó un incremento significativo de la exposición a Nilotinib cuando se aumentó la dosis de 400 mg 2 veces al día a 600 mg 2 veces al día. El estado estacionario se alcanzó esencialmente hacia el día 8. Entre la primera dosis y el estado de equilibrio, la exposición sistémica a Nilotinib aumentó aproximadamente al doble con la administración de 400 mg una vez al día, y unas 3,8 veces con la administración de 400 mg dos veces al día.

Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia

Se ha comprobado que una dosis única de 400 mg de Nilotinib administrada dispersando el contenido de dos cápsulas de 200 mg en una cucharadita de puré de manzana es bioequivalente a una dosis única administrada en forma de dos cápsulas intactas de 200mg.

Población pediátrica

Después de la administración de 230mg/m² de Nilotinib dos veces al día (redondeada a la dosis de 50 mg más próxima, pero sin superar los 400 mg en una sola administración) a pacientes pediátricos, se observó que la exposición y la depuración de Nilotinib en el equilibrio son semejantes (diferencias máximas del doble) a las observadas en los pacientes adultos tratados con 400 mg dos veces al día. La exposición farmacocinética a Nilotinib después de la administración de dosis únicas o repetidas fue semejante en los pacientes pediátricos de 2 a <10 años y en los de ≥ 10 a < 18 años.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Novotinib[®] está disponible en tres concentraciones (50 mg, 150 mg y 200 mg).

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con Leucemia Mieloide Crónica (LMC).

Si estuviera indicado clínicamente, **Novotinib**[®] se puede administrar junto con factores de crecimiento hematopoyético, como la eritropoyetina o el G-CSF (Factor estimulante de colonias granulocíticas); asimismo, puede administrarse como hidroxurea o anagrelida.

Se recomienda supervisar la respuesta de los pacientes con LMCPH+ al tratamiento con **Novotinib**[®] de manera sistemática y cuando se modifique la terapia, a fin de identificar las respuestas sub-óptimas, la pérdida de la respuesta a la terapia, la falta de cumplimiento del tratamiento por parte del paciente y las posibles interacciones farmacológicas. El adecuado tratamiento de la LMC dependerá de los resultados de esta supervisión.

Población destinataria general

- **Posología en pacientes adultos con LMC Ph+ en Fase Crónica (FC) recién diagnosticada**

La **dosis recomendada de Novotinib® es de 300 mg 2 veces al día** (ver “Farmacocinética”). El tratamiento debe continuar mientras se obtenga beneficio clínico o hasta que ocurra una toxicidad inaceptable.

Posología en pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica de reciente diagnóstico que han logrado una respuesta molecular pronunciada y sostenida (RM4.5):

Puede considerarse la discontinuación del tratamiento en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que hayan recibido 300 mg de **Novotinib®** dos veces al día durante por lo menos 3 años, si se ha logrado una respuesta molecular pronunciada y sostenida durante al menos un año inmediatamente anterior a la discontinuación de la terapia.

La discontinuación de **Novotinib®** debe ser realizada por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con LMC (ver “Advertencias” y “Precauciones”).

Los pacientes elegibles para discontinuar el tratamiento con **Novotinib®** deben ser monitoreados para niveles de transcritos de BCR-ABL y del hemograma completo (incluida la fórmula leucocitaria) mensualmente durante un año, cada 6 semanas durante el segundo año y cada 12 semanas de allí en más. Se debe realizar el monitoreo de los niveles de transcritos de BCR-ABL con un test diagnóstico de tipo cuantitativo, validado para la medición de los niveles de Respuesta Molecular (RM) de acuerdo a la Escala Internacional (EI) con una sensibilidad de al menos RM4.5.

Para los pacientes que dejen de presentar una RM4.0 pero no la Respuesta Molecular Mayor (RMM) durante la fase libre de tratamiento, se deben monitorear los niveles de transcritos de BCR-ABL cada 2 semanas hasta que los niveles regresen a un rango de RM4.0 y RM4.5. Los pacientes que mantengan los niveles de BCR-ABL entre la RMM y RM4.0 por un mínimo de 4 mediciones consecutivas pueden volver al esquema de monitoreo original.

Los pacientes que dejen de presentar la RMM deben reanudar el tratamiento en las 4 semanas siguientes al momento en que se establece que ocurrió la pérdida de la remisión. La terapia con **Novotinib®** debe reiniciarse a la dosis de 300 mg dos veces al día o a una dosis menor de 400 mg una vez al día si el paciente fue objeto de una reducción de la dosis antes de la discontinuación del tratamiento. Los pacientes que reiniciaron el tratamiento con **Novotinib®** deben ser monitoreados mensualmente para los niveles de transcritos de BCR-ABL hasta que se re-establezca la RMM (ver “Advertencias” y “Precauciones”).

- **Posología en los pacientes adultos con LMC Ph+ en FC o en FA resistentes o intolerantes a por lo menos un tratamiento previo, incluido el tratamiento con imatinib.**

La **dosis recomendada de Novotinib® es de 400 mg 2 veces al día** (ver “Farmacocinética”). El tratamiento debe continuar mientras se obtenga beneficio clínico o hasta que ocurra una toxicidad inaceptable.

*Posología en pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica que han logrado una respuesta molecular pronunciada y sostenida (RM 4.5) con **Novotinib®** después de la terapia previa con imatinib.*

Cabe la posibilidad de considerarse la discontinuación de tratamiento en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que hayan recibido **Novotinib®** durante por lo menos 3 años si se ha logrado una respuesta molecular pronunciada y sostenida durante un año como mínimo inmediatamente antes de discontinuar la terapia. La discontinuación de **Novotinib®** debe ser realizada por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con LMC (ver “Advertencias” y “Precauciones”).

Los pacientes elegibles para la discontinuación del tratamiento con **Novotinib®** deben ser

monitoreados para los niveles de transcritos de BCR-ABL y del hemograma completo (incluida la fórmula leucocitaria) una vez por mes durante el primer año, cada 6 semanas durante el segundo año y cada 12 semanas de allí en más. Se debe realizar el monitoreo de los niveles de transcritos de BCR-ABL con un test diagnóstico de tipo cuantitativo, validado para la medición de los niveles de respuesta molecular de acuerdo a la Escala Internacional (EI) con una sensibilidad de al menos RM 4.5.

Los pacientes con pérdida confirmada de RM4.0 (dos determinaciones sucesivas separadas por al menos 4 semanas que muestren pérdida de RM4.0) o con pérdida de RMM deben reanudar el tratamiento dentro de las 4 semanas siguientes al momento en que se establece que ocurrió la pérdida de la remisión. La terapia con **Novotininib**[®] debe reiniciarse con una dosis de 300 mg o 400 mg dos veces al día. Los pacientes que reinician el tratamiento con **Novotininib**[®] deben ser monitoreados mensualmente para niveles de transcritos de BCR-ABL hasta que se re-establezcan la RMM o la RM4.0 anteriores (ver “Advertencias” y “Precauciones”).

- **Posología en los pacientes pediátricos con LMC Ph+ en fase crónica de reciente diagnóstico o con LMC Ph+ en fase crónica resistente o intolerante.**

En los pacientes pediátricos, la dosis se determina caso por caso según la superficie corporal (mg/m²). **La dosis recomendada de Novotininib[®] es de 230 mg/m² dos veces al día** redondeada a la dosis de 50 mg más próxima (sin superar los 400 mg en una sola administración; ver “Tabla 2”). Para obtener la dosis deseada pueden combinarse cápsulas duras de **Novotininib**[®] de diferentes concentraciones. El tratamiento debe mantenerse mientras se observe beneficio clínico o hasta que aparezca una toxicidad inaceptable.

No hay experiencia en el tratamiento de pacientes menores de 2 años.

Tabla 2 Esquema para la administración de 230mg/m²de **Novotininib**[®] dos veces al día

Superficie corporal (SC)	Dosis en mg (dos veces al día)
Hasta 0,32 m ²	50 mg
0,33 a 0,54 m ²	100 mg
0,55 a 0,76 m ²	150 mg
0,77 a 0,97 m ²	200 mg
0,98 a 1,19 m ²	250 mg
1,20 a 1,41 m ²	300 mg
1,42 a 1,63 m ²	350 mg
≥ 1,64 m ²	400 mg

Recomendaciones de vigilancia y ajustes de la dosis

Se recomienda realizar un Electrocardiograma (ECG) antes de iniciar el tratamiento con **Novotininib**[®] y repetirlo al cabo de 7 días, según proceda clínicamente. Es necesario corregir la hipopotasemia y la hipomagnesemia antes de administrar **Novotininib**[®] y vigilar periódicamente las concentraciones sanguíneas de potasio y magnesio durante el tratamiento, especialmente en los pacientes propensos a dichas anomalías

electrolíticas (ver “Advertencias” y “Precauciones”).

Se han notificado aumentos en la concentración sérica del colesterol total con la administración de **Novotininib**[®] (ver “Advertencias” y “Precauciones”). Los perfiles lipídicos deben ser determinados antes de iniciar la terapia con **Novotininib**[®], y se evaluarán de nuevo a los 3 y a los 6 después de iniciar la terapia y por lo menos anualmente durante la terapia crónica.

Se han notificado aumentos de la glucemia con la administración de **Novotininib**[®] (ver “Advertencias” y “Precauciones”). Los niveles de glucosa deben ser evaluados antes de iniciar el tratamiento con **Novotininib**[®] y monitoreados durante el tratamiento.

Debido a la posible ocurrencia de Síndrome de Lisis Tumoral (SLT) se recomienda la corrección de la deshidratación clínicamente significativa y el tratamiento de los niveles altos de ácido úrico antes de iniciar la terapia con **Novotininib**[®] (ver “Reacciones Adversas”).

Puede ser necesario suspender transitoriamente la administración o reducir la dosis de **Novotininib**[®] en caso de toxicidad hematológica (neutropenia, trombocitopenia) no relacionadas con sin relación con la enfermedad de base (ver “Tabla 3”).

Tabla 3 Ajustes posológicos debidos a neutropenia y trombocitopenia

Pacientes adultos con: - LMC en FC de reciente diagnóstico, tratada con 300 mg 2 veces al día - LMC en FC en $50 \times 10^9/L$ pacientes resistentes o intolerantes, tratados con 400 mg 2 veces al día	RAN* $1 \times 10^9/L$ O Recuento de plaquetas $50 \times 10^9/L$	1. Suspenda Novotininib [®] y vigile el Hemograma 2. Reanude en un plazo de 2 semanas con la dosis previa cuando el RAN sea >math>1 \times 10^9/L</math> ó el recuento de plaquetas >math>50 \times 10^9/L</math>. 3. Si las cifras del hemograma permanecen bajas, puede ser necesario reducir la dosis a 400 mg 1 vez al día.
Pacientes adultos con LMC en FA en pacientes resistentes o intolerantes, tratados con 400 mg 2 veces al día.	RAN* $0,5 \times 10^9/L$ o recuento plaquetas $10 \times 10^9/L$ de	1. Suspenda Novotininib [®] y vigile el hemograma. 2. Reanude en un plazo de 2 semanas con la dosis previa cuando el RAN sea >math>1,0 \times 10^9/L</math> o el recuento de plaquetas >math>20 \times 10^9/L</math>. 3. Si las cifras del hemograma permanecen bajas, puede ser necesario reducir la dosis a 400 mg 1 vez al día.
Pacientes pediátricos con: - LMC en FC de reciente diagnóstico, tratada con 230 mg/m ² dos veces al día. - LMC en FC en pacientes resistentes o intolerantes, tratados con 230 mg/m ² dos veces al día.	RAN* $1 \times 10^9/L$ y/o recuento de plaquetas $50 \times 10^9/L$	1. Suspenda Novotininib [®] y vigile el hemograma. 2. Reanude en un plazo de 2 semanas con la dosis previa cuando el RAN sea >math>1,5 \times 10^9/L</math> o el recuento de plaquetas >math>75 \times 10^9/L</math>. 3. Si las cifras del hemograma permanecen bajas, puede ser necesario reducir la dosis a 230 mg/m ² 1 vez al día. 4. Si el evento aparece después de la reducción de dosis, contemple la conveniencia de retirar

*RAN = Recuento Absoluto de Neutrófilos.

En caso de toxicidad no hematológica moderada o severa clínicamente significativa, se debe suspender la administración de **Novotininib**[®], y los pacientes deben ser monitoreados y tratados adecuadamente. Si la dosis anterior era de 300mg dos veces al día (en el caso de pacientes adultos con LMC en fase crónica de reciente diagnóstico), o de 400 mg dos veces al día (en el caso de pacientes adultos con LMC en fase crónica o acelerada resistente o intolerante) o de 230 mg/m² dos veces al día (en el caso de pacientes pediátricos), una vez resuelta la toxicidad, el tratamiento puede reanudarse con dosis de 400 mg una vez al día si se trata de adultos o con dosis de 230 mg/m² una vez al día si se trata de pacientes pediátricos. Si la dosis anterior era de 400 mg una vez al día (en el caso de pacientes adultos) o de 230 mg/m² una vez al día (en el caso de pacientes pediátricos), el tratamiento debe ser discontinuado.

Si fuera adecuado clínicamente, se debe intentar volver a aumentar la dosis a 300 mg (LMC Ph+ en FC de reciente diagnóstico) o 400 mg (LMC Ph+ en FC o en FA en pacientes resistentes o intolerantes) 2 veces al día en pacientes adultos o a 230mg/m² dos veces al día si se trata de pacientes pediátricos.

Aumento de lipasa sérica: si el aumento es de grado 3 o 4, en los pacientes adultos se debe reducir la dosis a 400 mg 1 vez al día o bien la suspensión del tratamiento. En los pacientes pediátricos, el tratamiento debe interrumpirse hasta que el evento sea grado ≤1. A partir de ese momento, si la dosis anterior era de 230 mg/m² dos veces al día, el tratamiento puede reanudarse con 230 mg/m² una vez al día. Si la dosis anterior era de 230 mg/m² una vez al día, el tratamiento debe ser discontinuado. Se deben hacer análisis de lipasa plasmática 1 vez por mes o según proceda clínicamente (ver “Precauciones” y “Reacciones Adversas”).

Aumento de bilirrubina y transaminasas hepáticas: si el aumento de las concentraciones de bilirrubina o de transaminasas hepáticas es de grado 3 ó 4 en pacientes adultos, se debe reducir la dosis a 400 mg una vez al día o interrumpir el tratamiento. En caso de aumento de las concentraciones de bilirrubina de grado ≥2 o aumento de transaminasas hepáticas de grado ≥ 3 en pacientes pediátricos, se debe interrumpir el tratamiento hasta que los valores sean de grado ≤1. A partir de ese momento, si la dosis anterior era de 230mg/m² dos veces al día, el tratamiento puede reanudarse con 230 mg/m² una vez al día. Si la dosis anterior era de 230 mg/m² una vez al día y la recuperación a grado ≤1 demora más de 28 días, el tratamiento debe discontinuarse. Se deben hacer pruebas de bilirrubina y de transaminasas hepáticas 1 vez al mes o según proceda clínicamente (ver “Reacciones Adversas”).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios clínicos en pacientes con insuficiencia renal. En los estudios clínicos se excluyó a los pacientes con concentraciones séricas de creatinina más de 1,5 veces mayores que el límite superior del intervalo normal de valores.

Puesto que Nilotinib y sus metabolitos sólo son excretados por vía renal en cantidad reducida, no cabe esperar una reducción de la depuración corporal total en los pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática ejerce un moderado efecto en la farmacocinética de Nilotinib. No se considera necesario proceder a ajustes de dosis en los pacientes con disfunción hepática, pero hay que ser prudentes a la hora de administrarles el tratamiento (ver “Advertencias” Y “Precauciones”).

Trastornos cardíacos

No se admitieron en los ensayos clínicos pacientes con cardiopatías no controladas o importantes tales como infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho inestable o bradicardia clínicamente significativa.

Se debe tener precaución en los pacientes con anomalías cardíacas importantes (ver “Advertencias” Y “Precauciones”).

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

Se ha establecido la seguridad y la eficacia de Nilotinib en los pacientes pediátricos con LMC Ph+ en fase crónica de 2 a 18 años de edad (ver “Reacciones Adversas”, “Características Farmacológicas/Propiedades” No hay experiencia en pacientes pediátricos menores de 2 años ni con LMC Ph+ en FA o CB.

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

En los estudios clínicos, aproximadamente el 12% y el 30% de los sujetos (LMC Ph+ en FC recién diagnosticada y LMC Ph+ en FC o en FA en pacientes resistentes o intolerantes) tenían 65 años o más. No se observaron diferencias importantes entre los pacientes ≥ 65 años y los adultos de 18 a 65 años con respecto a seguridad ni a eficacia.

Modo de administración

Novotininib[®] debe tomarse 2 veces al día, cada 12 horas aproximadamente, y no debe ingerirse con alimentos. Las cápsulas deben ingerirse enteras con un poco de agua.

No se deben consumir alimentos durante por lo menos 2 horas antes y como mínimo 1 hora después de cada toma (ver “Advertencias”, “Precauciones” y “Interacciones”).

En el caso de pacientes incapaces de ingerir las cápsulas, puede dispersarse el contenido de cada una de ellas en una cucharadita de té de puré de manzana y debe tomarse de inmediato. No debe utilizarse ningún alimento que no sea puré de manzana ni más de 1 cucharadita de té de éste (ver “Farmacocinética”).

Si se omite una dosis, el paciente no debe tomar una dosis adicional, sino la dosis usual siguiente que le ha sido prescrita.

CONTRAINDICACIONES

Novotininib[®] está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad comprobada a Nilotinib o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Mielosupresión

El tratamiento con Nilotinib se asocia a menudo con trombocitopenia, neutropenia y anemia (de grado 3 o 4, según los Criterios Comunes de Toxicidad (CCT) del Instituto Nacional de Cáncer (INC) de Estados Unidos), que aparecen con mayor frecuencia en los pacientes con LMC resistentes o intolerantes a imatinib, y en particular en aquellos con LMC en FA. Se debe realizar un hemograma completo cada 2 semanas durante los primeros 2 meses

y luego 1 vez por mes o cuando sea clínicamente conveniente. La mielosupresión generalmente es reversible y usualmente se puede controlar mediante la interrupción temporaria de la terapia o con reducción de la dosis (ver “Posología/Dosificación –Modo de Administración”).

Prolongación del intervalo QT

Los datos *in vitro* indican que Nilotinib puede prolongar la Repolarización Ventricular Cardíaca (el intervalo QT).

En el estudio de Fase III realizado en pacientes con LMC Ph+ en FC recién diagnosticada, la variación del intervalo QTcF medio crono promediado (“cronopromediado” significa que es el promedio de los valores de QTcF medidos en un período de tiempo) en estado de equilibrio con respecto al valor inicial fue de 6 mseg en el grupo tratado con 300 mg de Nilotinib 2 veces al día. Con la dosis recomendada de 300mg 2 veces al día ningún paciente presentó un QTcF absoluto >480mseg ni se observaron episodios de taquicardia helicoidal (*Torsade de Pointes*).

En el estudio de Fase II en pacientes con LMC en FC o FA, resistentes o intolerantes a imatinib y tratados con Nilotinib 400 mg 2 veces al día, la variación del intervalo QTcF medio crono promediado en el estado de equilibrio con respecto a la cifra inicial (promediando los valores de cada individuo en diferentes momentos) fue de 5 mseg para los pacientes con LMC en FC y de 8 mseg para los pacientes con LMC en FA. En 4 de tales pacientes (<1%) se observó un QTcF>500mseg.

En un estudio realizado en voluntarios sanos con exposiciones comparables a las de los pacientes, la variación del intervalo QTcF medio con respecto a la cifra inicial (promediando los valores de cada individuo en diferentes momentos), tras restar el valor obtenido con el placebo, fue de 7 mseg (IC±4 mseg). No se observaron QTcF>450mseg en ningún paciente. Tampoco se observaron arritmias clínicamente importantes en el curso del ensayo. Especialmente no se observaron episodios de taquicardia helicoidal (*Torsade de Pointes*), ni pasajeros ni continuos.

Puede producirse una prolongación clínicamente significativa del intervalo QT cuando **Nilotinib** se administra inadecuadamente con alimentos o con inhibidores potentes delCYP3A4 o con medicamentos capaces de prolongar dicho intervalo, por ello la administración concomitante debe evitarse (Ver “Advertencias” “Precauciones” y “Efecto de los alimentos”).

La presencia de hipopotasemia e hipomagnesemia puede poner en riesgo a los pacientes y que estos desarrollen prolongación del intervalo QT (Ver “Posología, dosificación y modo de administración) **Novotininib**® debe utilizarse con cuidado en los pacientes que presentan una prolongación del intervalo QTc o que son muy propensos a presentarla, como son aquellos:

- Con síndrome de intervalo QT largo.
- Con cardiopatías no controladas o importantes tales como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho inestable o bradicardia clínicamente significativa.

Muerte súbita

En los ensayos clínicos, se han notificado casos poco frecuentes de muerte súbita (de 0,1% al 1%) en pacientes con LMC en FC o FA resistentes o intolerantes a imatinib y tratados con **Nilotinib** que tenían antecedentes personales de cardiopatía o factores de riesgo cardíaco importantes. Con frecuencia esos pacientes padecían otras enfermedades además de la hemopatía maligna de fondo o estaban siendo tratados con otros fármacos. Las anomalías de la re-polarización ventricular pueden haber sido factores contribuyentes.

Según la exposición posterior a la comercialización en pacientes/años, la tasa estimada de notificación espontánea de muerte súbita es de 0,02% pacientes/año. En el estudio de Fase III realizado en pacientes con LMC Ph+ en FC recién diagnosticada no hubo casos de muerte súbita.

Eventos cardiovasculares

Se han notificado eventos cardiovasculares tanto en un ensayo aleatorizado de Fase III con Nilotininib en pacientes recientemente diagnosticados con LMC como durante la comercialización del producto. En dicho ensayo clínico, con una mediana de tiempo de tratamiento de 60,5 meses los eventos cardiovasculares de grado 3 o 4 registrados, incluyeron arteriopatía periférica oclusiva crónica (el 1,4% y el 1,1%, respectivamente, con 300 mg y 400 mg dos veces al día), cardiopatía isquémica (el 2,2% y el 6,1%, respectivamente, con 300 mg y 400 mg dos veces al día) y eventos cerebrovasculares isquémicos (el 1,1% y el 2,2%, respectivamente, con 300 mg y 400 mg dos veces al día). Si ocurren signos o síntomas agudos de eventos cardiovasculares aconsejar a los pacientes buscar atención médica inmediata. El estado cardiovascular de los pacientes debe ser evaluado y los factores de riesgo cardiovascular deben ser monitoreados y activamente manejados durante la terapia con **Novotininib**[®] de acuerdo a los lineamientos estándares (ver “Posología/Dosificación – Modo de Administración”).

Retención de Líquidos

En un estudio de Fase III en pacientes con LMC recientemente diagnosticada hubo casos infrecuentes (entre el 0,1 y el 1%) de formas severas de retención de líquidos que guardaban relación con el fármaco, como derrame pleural, edema pulmonar y derrame pericárdico. En las comunicaciones recibidas desde la comercialización del producto se mencionan eventos similares. Todo aumento rápido e inesperado del peso corporal deberá investigarse cuidadosamente. Si durante el tratamiento con Nilotininib aparecen signos de retención de líquido severa, se evaluará la causa y se tratará al paciente en consecuencia (ver “Posología/Dosificación – Modo de Administración”).

Reactivación de Hepatitis B

Se han producido reactivaciones de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus, luego de recibir un inhibidor de la Tirosina Quinasa (TKI) BCR-ABL, como Nilotininib. Algunos casos relacionados con fármacos de la clase de los inhibidores de la Tirosina Quinasa (TKI) BCR-ABL evolucionaron hacia una insuficiencia hepática aguda o una hepatitis fulminante que requirió un trasplante hepático o tuvo un desenlace mortal (ver “Reacciones Adversas”).

Es necesario hacer una prueba de detección de la infección por el virus de la hepatitis B en los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Nilotininib. Los pacientes que, en la actualidad, estén recibiendo un tratamiento con Nilotininib, deben someterse a una prueba de detección inicial de la infección por el virus de la hepatitis B para identificar portadores crónicos del virus. Es necesario consultar a un experto en enfermedades hepáticas y en el tratamiento de hepatitis B antes de iniciar el tratamiento en los pacientes con serología positiva de anticuerpos contra el virus de la hepatitis B (incluidos los pacientes con enfermedad activa) y en los pacientes que den positivo en una prueba de detección de la hepatitis B durante el tratamiento. Los portadores del virus de hepatitis B que requieran tratamiento con Nilotininib deben ser monitoreados atentamente para detectar signos o síntomas de la infección activa de hepatitis B durante la terapia y por varios meses luego de terminar la terapia.

Monitoreo especial de pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica que han logrado una respuesta molecular profunda y sostenida

Requisitos para la discontinuación del tratamiento

En los pacientes elegibles en quienes se ha podido confirmar que expresan los típicos Transcriptos BCR-ABL, e13a2/b2a2oe14a2/b3a2, puede considerarse la posibilidad de retirar el tratamiento. Es necesario que los pacientes expresen los transcritos típicos BCR-ABL para que se pueda cuantificar el nivel de expresión de la oncoproteína BCR-ABL, evaluar el grado de respuesta molecular y determinar la posible pérdida de la remisión molecular después de la discontinuación del tratamiento con **Novotininib®**.

Monitoreo de los pacientes que discontinuaron el tratamiento

La monitorización de las concentraciones de transcritos BCR-ABL en pacientes elegibles para la discontinuación del tratamiento, el monitoreo de los niveles de transcritos de BCR-ABL se hará con una prueba diagnóstica cuantitativa validada a fin de determinar el grado de respuesta con una sensibilidad molecular de por lo menos una RM4.5. Es necesario determinar las concentraciones de transcritos BCRABL antes y durante el período de retirada de la terapia (ver “Posología/Dosificación – Modo de Administración”).

La pérdida de RMM (Respuesta Molecular Mayor) o la pérdida confirmada de RM4.0 (dos determinaciones sucesivas efectuadas dejando transcurrir al menos 4 semanas entre ambas confirman dicha pérdida desencadenará la reanudación del tratamiento en las 4 semanas siguientes al momento en que ocurrió la pérdida de la remisión. Se requiere un monitoreo frecuente de las concentraciones de niveles de transcritos BCR ABL y del hemograma completo (incluida la fórmula leucocitaria) para detectar la posible pérdida de la remisión (ver “Posología/Dosificación –Modo de Administración” y “Estudios clínicos”). Los pacientes que no alcancen la RMM después de tres meses tras la reanudación del tratamiento deben someterse a pruebas de detección de mutaciones que afectan el dominio quinásico de la proteína BCRABL.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento prolongado con **Novotininib®** en pacientes pediátricos. Se han notificado casos de retraso del crecimiento en pacientes pediátricos tratados con Nilotinib. Se recomienda la vigilancia estrecha del crecimiento en los pacientes pediátricos que reciban tratamiento con **Novotininib®**.

Análisis de laboratorio y seguimiento

Lípidos en sangre

En un estudio de Fase III en pacientes con diagnóstico reciente de LMC, el 1,1% de los pacientes tratados con 400 mg de Nilotinib dos veces al día tenían elevaciones de grado 3 o 4 en el grupo que recibió la dosis de 300 mg dos veces al día (ver “Reacciones Adversas”). Se recomienda determinar el perfil lipídico antes de iniciar el tratamiento con **Novotininib®**, y evaluarlo de nuevo a los 3 y a los 6 meses de iniciar la terapia y, por lo menos, anualmente a partir de entonces durante el tratamiento prolongado (ver “Posología/Dosificación – Modo de Administración”). Si es necesario administrar un inhibidor de la Hidroximetilglutaril-CoA (HMG CoA) reductasa (es decir, agente que disminuye los lípidos) consulte la sección Interacciones antes de comenzar el tratamiento, ya que ciertos fármacos inhibidores de HMGCoA reductasa son metabolizados por la vía de la CYP3A4.

Glucemia

En un estudio de Fase III en pacientes con LMC recién diagnosticada, el porcentaje de ellos que presentó un aumento de la glucemia de grado 3 o 4 fue del 6,9% entre los tratados con 400 mg de Nilotinib dos veces al día y del 7,2% entre los tratados con 300 mg de Nilotinib dos veces al día. Se recomienda evaluar los niveles de glucosa antes de iniciar el

tratamiento con **Novotininib**[®] y monitoreado a lo largo del tratamiento según esté indicado desde el punto de vista clínico (ver “Posología/Dosificación – Modo de Administración”). Si los resultados de los análisis indican que es necesario instaurar un tratamiento, el médico deberá atenerse a las normas de práctica clínica y las directrices terapéuticas locales.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacológicas

Debe evitarse la administración de **Novotininib**[®] con inhibidores potentes del CYP3A4 y con fármacos capaces de prolongar el intervalo QT, como los antiarrítmicos (ver “Posología/Dosificación–Modo de Administración”). Si fuera necesario administrar un tratamiento con dichos fármacos, se recomienda suspender el tratamiento con **Novotininib**[®] (ver “Interacciones”). Si no fuera posible interrumpir momentáneamente el tratamiento con **Novotininib**[®], se aconseja vigilar atentamente al individuo por si se prolonga el intervalo QT (ver “Posología/Dosificación –Modo de Administración”, “Interacciones” y “Farmacocinética”). El uso simultáneo de **Novotininib**[®] con inductores potentes del CYP3A4 probablemente reduzca la exposición a Nilotininib de forma clínicamente significativa. Así pues, en los pacientes tratados con **Novotininib**[®], se debe optar por la utilización simultánea de agentes terapéuticos alternativos de menor capacidad inductora del CYP3A4 (ver “Interacciones”).

Efectos de la ingesta de alimentos

Los alimentos aumentan la biodisponibilidad de Nilotininib. **Novotininib**[®] no debe administrarse con alimentos (ver “Posología/Dosificación – Modo de Administración” e “Interacciones”) y debe tomarse 2 horas después de una comida.

No se deben consumir alimentos hasta por lo menos 1 hora después de cada toma.

Se debe evitar siempre el jugo de pomelo y otros alimentos que puedan inhibir el CYP3A4.

PRECAUCIONES

Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática ejerce un efecto limitado en la farmacocinética de Nilotininib. En sujetos con disfunción hepática leve, moderada o severa, la administración de dosis únicas de Nilotininib produjo, respectivamente, aumentos del 35%, el 35% y el 19% del área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo (ABC) en comparación con un grupo de sujetos cuya función hepática era normal. La $C_{máx}$ de Nilotininib prevista en el estado de equilibrio experimentó un aumento del 29%, 18% y 22%, respectivamente. En los estudios clínicos se excluyó a los pacientes con cifras de Alanina-aminotransferasa (ALT) o Aspartato-aminotransferasa (AST) que fueran más de 2,5 veces mayores (o más de 5 veces mayores, si se relacionaban con la enfermedad) que el límite superior del intervalo normal de valores, o con cifras de bilirrubina total que fueran más de 1,5 veces mayores que el límite superior del intervalo normal. Nilotininib se metaboliza principalmente en el hígado. Se recomienda cautela en los pacientes con insuficiencia hepática (ver “Posología/Dosificación – Modo de Administración” – “Recomendaciones de vigilancia y ajuste de dosis”).

Lipasa sérica

Se ha observado aumento de la lipasa sérica. Se debe proceder con cautela en pacientes con antecedentes de pancreatitis. En caso de que las elevaciones de la lipasa se acompañen de síntomas abdominales, debe suspenderse la administración y hay que tomar las medidas diagnósticas apropiadas para descartar la pancreatitis - (ver “Posología/Dosificación – Modo de Administración” – “Recomendaciones de vigilancia y ajuste de dosis”).

Gastrectomía total

La biodisponibilidad de Nilotinib puede disminuir en los pacientes que han sido sometidos a una gastrectomía total (ver “Posología/Dosificación – Modo de Administración”), los cuales deben ser objeto de un seguimiento más frecuente.

Síndrome de lisis tumoral

Casos de síndrome de lisis tumoral han sido reportados en pacientes tratados con **Novotinib®**. Para las recomendaciones de vigilancia (ver “Posología/Dosificación – Modo de Administración”).

Interacciones

Nilotinib se metaboliza principalmente en el hígado, esperando que el CYP3A4 sea el principal contribuyente en el metabolismo oxidativo. Nilotinib también es sustrato de la bomba de expulsión de fármacos, la Glucoproteína P (gp-P). Por consiguiente, los fármacos que afecten el CYP3A4 o la gp-P pueden modificar la absorción y la eliminación ulterior de Nilotinib que ha ingresado en la circulación general.

Fármacos que pueden aumentar las concentraciones séricas de Nilotinib

En un estudio de Fase I de Nilotinib administrado en asociación con imatinib (un sustrato de las proteínas gp-P y CYP3A4), ambos fármacos ejercieron un leve efecto inhibitor en dichas proteínas. Cuando ambos fármacos se administraron de forma simultánea, el ABC del imatinib aumentó entre un 18% y un 39%, y la de Nilotinib, entre un 18% y un 40%.

En individuos sanos, la biodisponibilidad de Nilotinib se triplicó cuando se administró con ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4. Por consiguiente, se debe evitar el tratamiento simultáneo con inhibidores potentes del CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, claritromicina y telitromicina, entre otros) (ver “Posología/Dosificación – Modo de Administración” y “Advertencias”). Se deben tener en cuenta opciones terapéuticas concomitantes que no inhiban o apenas inhiban el CYP3A4.

Fármacos que pueden reducir las concentraciones séricas de Nilotinib

En individuos sanos que recibieron durante 12 días 600 mg diarios de rifampicina, fármaco inductor del CYP3A4, la Exposición Sistémica (ABC) a Nilotinib disminuyó un 80% aproximadamente.

Los inductores del CYP3A4 pueden aumentar el metabolismo de Nilotinib y reducir así las concentraciones plasmáticas de Nilotinib. La administración concomitante de medicamentos inductores del CYP3A4 (p. ej., fenitoína, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, hipérico o hierba de San Juan) puede reducir la exposición a Nilotinib. Llegado el caso de que deba administrarse un inductor del CYP3A4 al paciente, se deben tener en cuenta las opciones terapéuticas de menor potencial de inducción enzimática.

Nilotinib presenta una solubilidad dependiente del pH, siendo de solubilidad más baja a pH más elevado. En individuos sanos tratados con esomeprazol 40 mg 1 vez al día durante 5 días, el pH gástrico se incrementó marcadamente, pero la absorción de Nilotinib disminuyó modestamente (27% de disminución en $C_{máx}$ y 34% de disminución en $ABC_{0-\infty}$). **Novotinib®** puede ser administrada concomitantemente con esomeprazol u otro inhibidor de la bomba de protones si fuese necesario.

En un estudio realizados con sujetos sanos, no se observaron variaciones significativas 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 ello, cuando el uso concurrente de bloqueantes H_2 es necesario, puede ser administrado aproximadamente 10 horas antes y aproximadamente 2 horas después de la dosis de **Novotinib®**.

En el mismo estudio, la administración de antiácidos (hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio/simeticona) 2 horas antes o después de una dosis única de 400 mg de Nilotinib no alteró tampoco la farmacocinética de Nilotinib. Por ello, si es necesario, un antiácido puede ser administrado aproximadamente 2 horas antes o aproximadamente 2 horas

después de la dosis de **Novotininib**[®].

Fármacos cuyas concentraciones sistémicas pueden alterarse debido a Nilotinib

In vitro, Nilotinib es identificado como un inhibidor competitivo de los citocromos CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 y UGT1A1, con los valores más bajos de Ki observados con el CYP2C9 (Ki=0,13 µM). Los estudios de inducción enzimática indican que Nilotinib puede ser considerado como un inductor *in vitro* de la actividad del CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C9.

En pacientes con LMC, Nilotinib administrado con 400 mg dos veces al día por 12 días incrementó la exposición sistémica del midazolam oral (un sustrato de CYP3A4) en 2,6 veces. Nilotinib es un inhibidor moderado de CYP3A4. Como resultado, la exposición sistémica de otros medicamentos primariamente metabolizados por CYP3A4 (por ejemplo, ciertos inhibidores de HMG-CoA reductasa) puede verse incrementada cuando se coadministra con Nilotinib. Un monitoreo apropiado y ajuste de dosis puede ser necesario para medicamentos que son sustratos de CYP3A4 y que tienen un índice terapéutico estrecho (incluyendo, pero no limitado a alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, sirolimus y tracrolimus) cuando se co-administra con Nilotinib.

En individuos sanos, no se encontró que Nilotinib, en concentraciones clínicamente relevantes, alterara la farmacocinética o la farmacodinámica de warfarina, un sustrato sensible al CYP2C9. **Novotininib**[®] puede ser administrado concomitantemente con warfarina sin que se incremente el efecto anticoagulante.

Antiarrítmicos y otros fármacos que pueden prolongar el intervalo QT

Debe evitarse el uso concomitante de antiarrítmicos (incluidos, pero no limitados a amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina y sotalol) y otros fármacos capaces de prolongar el intervalo QT (incluidos, pero no limitados a cloroquina, halofantrina, claritromicina, haloperidol, metadona, moxifloxacina, bepridilo y pimozida) (ver “Advertencias”).

Interacciones con los alimentos

La absorción y biodisponibilidad de Nilotinib aumenta si se toma con alimentos, y ello redundará en una mayor concentración sérica (ver “Posología/Dosificación – Modo de Administración”, “Advertencias” y “Farmacocinética”).

Deben evitarse en todo momento el jugo de pomelo y otros alimentos que puedan inhibir el CYP3A4.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Resumen del riesgo

Nilotinib puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada. No existen datos adecuados sobre el uso de **Novotininib**[®] en mujeres embarazadas. Los estudios sobre reproducción en ratas y conejos han demostrado que Nilotinib induce toxicidad embrionaria y/o fetal (siguiendo la exposición prenatal a Nilotinib) a exposiciones similares a la alcanzada en humanos a la dosis humana máxima recomendada de 400 mg dos veces al día. **Novotininib**[®] no debe utilizarse durante el embarazo, salvo en caso estrictamente necesario. Si se utiliza durante el embarazo si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con **Novotininib**[®], se informará a la paciente acerca de los posibles riesgos para el feto.

Si una mujer que se encuentra en tratamiento con **Novotininib**[®] está embarazada, se debe considerar la discontinuación del tratamiento, basado en el criterio de elegibilidad para la discontinuación del tratamiento. Existe una cantidad de datos limitada en pacientes embarazadas en relación a la remisión libre de tratamiento (RLT). Si se planea un embarazo durante la etapa RLT, se debe informar al paciente acerca de la potencial necesidad de reiniciar el tratamiento con **Novotininib**[®] durante el embarazo (ver

“Posología/Dosificación–Modo de Administración” y “Advertencias”).

Datos en animales

Nilotinib no fue teratogénico, pero causó embriotoxicidad y fetotoxicidad con dosis que también fueron tóxicas para las madres. Tanto en el estudio de fecundidad en 33 machos y hembras, como en el estudio de embriotoxicidad en hembras se observó un aumento de pérdidas posteriores a la implantación. Los estudios de toxicidad embrionaria revelaron embrioletalidad y afectación fetal (especialmente una reducción del peso fetal e irregularidades en los huesos y las vísceras) en la rata y una mayor frecuencia de resorciones fetales y anomalías óseas en el conejo. En las hembras, la exposición a Nilotinib en concentraciones No Asociadas con Efectos Adversos Evidentes (NOAEL) es generalmente inferior o igual a la de los seres humanos que reciben 800mg/día.

En un estudio prenatal y post-natal, la administración oral de Nilotinib a ratas hembra desde el día 6 de la gestación hasta los días 21 ó 22 después del parto produjo efectos maternos (reducción del consumo de alimentos y menores aumentos de peso) y una extensión del período gestacional con la dosis de 60mg/Kg. Esta dosis se asoció con una disminución del peso corporal de las crías y alteraciones en algunos parámetros del desarrollo físico (el despliegue del pabellón auditivo, la erupción de la dentición y la apertura de ojos ocurrían, en promedio, en menos días). La NOAEL en progenitoras y crías era la dosis materna de 20mg/Kg.

Lactancia

Resumen del riesgo

Se desconoce si Nilotinib pasa a la leche materna humana. Los estudios en animales indican que Nilotinib se excreta en la leche materna. Las mujeres no deben amamantar a sus bebés mientras reciban tratamiento con **Novotininib®** y por dos semanas después de la última dosis, ya que no puede descartarse que existan riesgos para el lactante.

Mujeres y hombres en edad fértil

Anticoncepción

Mujeres

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

Infertilidad

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de Nilotinib descrito a continuación, se basa en datos de pacientes adultos con LMC Ph+ en-FC recién diagnosticada que participaron en un estudio aleatorizado de Fase III comparativo con tratamiento activo y sin enmascaramiento, y de pacientes adultos con LMC Ph+ en FC resistente o intolerante, que sirvieron de base para definir las indicaciones enumeradas (ver “Tabla 4”). También se suministran los datos de seguridad de dos estudios de pacientes adultos de suspensión del tratamiento con **Nilotinib** y de un estudio de fase III en pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica que no respondían satisfactoriamente a imatinib.

En pacientes adultos con LMC Ph+ en FC recién diagnosticada

Los datos presentados a continuación reflejan la exposición a **Nilotinib** en un estudio aleatorizado de Fase III realizado en pacientes adultos con LMC Ph+ en FC recién diagnosticada que fueron tratados con la dosis recomendada de 300 mg 2 veces al día (n=279). La mediana de duración del tratamiento fue de 60,5 meses (rango 0,1- 70,8 meses).

Las Reacciones Adversas (RAD) no hematológicas clasificadas como muy frecuentes ($\geq 10\%$) fueron: exantema, prurito, cefalea, náuseas, fatiga, alopecia, mialgias y dolor abdominal superior. La mayoría de esas reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada (grado 1 o 2). Con menor frecuencia ($<10\%$ y $>5\%$) se observaron estreñimiento, diarrea, piel seca, espasmos musculares, artralgias, dolor abdominal, edema periférico, vómitos y astenia, todos ellos de intensidad leve a moderada y tratables, que generalmente no necesitaron reducción de dosis. Se produjeron derrames pleurales y pericárdicos, sin importar la causalidad, en un 2% y $<1\%$ de los pacientes respectivamente tratados con Nilotinib en dosis de 300 mg 2 veces al día. En el 3% de esos pacientes se registraron hemorragias gastrointestinales, sin importar la causalidad.

La variación, con respecto al inicio, del intervalo QTcF medio (promediando los QTcF de cada ECG) en estado de equilibrio fue de 6 mseg con la dosis recomendada de 300 mg de Nilotinib 2 veces al día. En el grupo tratado con 400 mg de Nilotinib 2 veces al día, dicha variación desde la línea basal en estado de equilibrio fue de 6 mseg, y en el tratado con 400 mg de imatinib 1 vez al día fue de 3 mseg. Ningún paciente de ninguno de los grupos de tratamiento con Nilotinib presentó un intervalo QTcF absoluto >500 mseg mientras se encontraba en tratamiento con la droga en estudio y no se observaron episodios de taquicardia helicoidal (Torsade de Pointes). En 5 pacientes (1 paciente del grupo tratado con 300 mg 2 veces al día y 4 pacientes del grupo tratado con 400 mg 2 veces al día) se observaron aumentos del intervalo QTcF de más de 60 mseg mientras se encontraba en tratamiento con **Nilotinib** con respecto a los valores iniciales.

Ningún paciente de ninguno de los grupos de tratamiento tuvo una Fracción de Expulsión del Ventrículo Izquierdo (FEVI) inferior al 45% durante el tratamiento. Tampoco se observó ningún caso en el que la FEVI descendiera un 15% o más respecto al valor inicial.

No se han notificado casos de muerte súbita en ningún grupo de tratamiento.

En el grupo que recibió 300 mg de Nilotinib 2 veces al día las reacciones adversas hematológicas consistieron en mielosupresión: trombocitopenia (18%), neutropenia (15%) y anemia (8%).

Las reacciones adversas bioquímicas incluyeron incremento de alanina aminotransferasa (24%), hiperbilirrubinemia (16%), incremento de aspartato aminotransferasa (12%), incremento de la lipasa (11%), incremento de bilirrubina en sangre (10%), hiperglucemia (4%), hipercolesterolemia (3%) e hipertrigliceridemia ($<1\%$) (Ver las alteraciones de las pruebas de laboratorio de grado 3 o 4 en la Tabla 6).

En el 10% de los pacientes hubo que interrumpir el tratamiento debido a eventos adversos.

LMC Ph+ en FC y en FA en pacientes adultos resistentes o intolerantes

Los datos que se indican a continuación reflejan la exposición a Nilotinib en 458 pacientes

adultos con LMC Ph+ en FC (n=321) o acelerada (n=137) resistentes o intolerantes al menos a 1 tratamiento anterior, incluido el tratamiento con imatinib, que participaron en un estudio multicéntrico no enmascarado en el que recibieron la dosis recomendada de 400 mg 2 veces al día.

Las reacciones adversas no hematológicas clasificadas como muy frecuentes ($\geq 10\%$ en la población combinada de pacientes con LMC en FC y LMC en FA) fueron: exantema, prurito, náuseas, fatiga, cefalea, constipación, diarrea, vómitos y mialgia. La mayoría de esas RAD fue de intensidad leve a moderada. Se observaron con menor frecuencia alopecia, espasmos musculares, disminución del apetito, artralgias, osteodinia, dolor abdominal, edema periférico y astenia ($<10\%$ y $>5\%$), y fueron de intensidad entre leve y moderada (grado 1 o 2).

En menos del 1 % de los pacientes tratados con Nilotinib se produjeron derrames pleurales y pericárdicos, así como complicaciones relacionadas con la retención de líquidos. Menos del 1% de los pacientes presentaron insuficiencia cardíaca. Se notificaron hemorragias gastrointestinales y del Sistema Nervioso Central (SNC) en el 1 % y en $<$ del 1 % de los pacientes, respectivamente. En este estudio, se registraron intervalos QTcF superiores a 500 msec en 4 pacientes ($<1\%$). No se observaron episodios de taquicardia helicoidal, ni pasajeros ni continuos.

Las RAD hematológicas comprenden la mielosupresión: trombocitopenia (31%), neutropenia (17 %) y anemia (14 %). Ver las alteraciones de las pruebas de laboratorio de grado 3 o 4 en la Tabla 6.

En el 16 % de los pacientes en FC y en el 10% de los pacientes en FA hubo que interrumpir el tratamiento debido a eventos adversos

En pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica que no han alcanzado una respuesta molecular igual o superior a una reducción de 4,5 logs con un tratamiento con imatinib

Los datos que se indican a continuación proceden de un estudio aleatorizado de fase III, sin enmascaramiento, en el que pacientes adultos de ambos sexos con LMC Ph+ en fase crónica luego de 2 años de tratamiento con imatinib fueron aleatorizados a recibir Nilotinib (400 mg dos veces al día) o al imatinib (400 o 600 mg una vez al día) durante 48 meses. Los pacientes aleatorizados al grupo imatinib recibieron la misma dosis de imatinib que estaban recibiendo antes de la aleatorización. La duración mediana de exposición fue de 47,2 meses en el grupo Nilotinib y de 37,0 y 26,7 meses en los grupos de 400 y 600 mg de imatinib, respectivamente.

Las reacciones adversas referidas por al menos el 20 % de los pacientes del grupo Nilotinib y con mayor frecuencia que en el grupo imatinib fueron cefalea, exantema y prurito. Una mayor proporción de pacientes en el grupo Nilotinib que en el del imatinib refirieron eventos adversos que exigieron la discontinuación del tratamiento y eventos adversos que requirieron interrupciones o ajustes posológicos. En el grupo tratado con Nilotinib fueron reportados con frecuencia aumentos de la bilirrubina y las transaminasas.

Hasta la fecha de cierre de la base de datos de 48 meses se habían registrado tres muertes durante el tratamiento (dos en el grupo Nilotinib y una en el grupo imatinib). Tres pacientes murieron más de 28 días después de la discontinuación del tratamiento de estudio (uno en el grupo de Nilotinib y dos en el del imatinib).

Al día 8 de tratamiento con Nilotinib se observaron intervalos QTc >450 msec en 4 pacientes. No hubo pacientes con intervalos QTc >480 msec. Se registraron aumentos >30 msec en el intervalo QTc con respecto al inicio en 8 pacientes (7,9%). Ningún paciente del grupo de Nilotinib .

Reacciones adversas notificadas con más frecuencia

La Tabla 4 recoge las RAD no hematológicas (excepto las anomalías de laboratorio)

comunicadas en por lo menos un 5 % de pacientes adultos en los estudios clínicos con Nilotinib que sirvieron de base para definir las indicaciones. Se han ordenado por su frecuencia, primero las más frecuentes, dentro de cada frecuencia agrupando reacciones adversas presentadas en orden decreciente de seriedad. Además, la correspondiente categoría de frecuencia para cada reacción adversa se basa en aplicar la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$) o frecuentes ($\geq 1/100$; $< 1/10$). La frecuencia anotada es la más elevada que se haya registrado en cualquier grupo tratado con Nilotinib en los 2 estudios, usando un decimal y precisión para los porcentajes.

Tabla 4 Reacciones adversas no hematológicas notificadas con mayor frecuencia ($\geq 5\%$ en cualquier grupo tratado con Nilotinib

Clase de órgano, aparato o sistema	Frecuencia	Reacción adversa	LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada Análisis de 60 meses						LMC Ph+ en fase crónica o en fase acelerada en pacientes resistentes o intolerantes Análisis de 24 meses						
			Nilotinib 300 mg 2 veces al día		Nilotinib 400 mg 2 veces al día		Imatinib 400 mg 1 vez al día		Nilotinib 300 mg 2 veces al día		Nilotinib 400 mg 2 veces al día		Imatinib 400 mg 1 vez al día		
			TODOS LOS GRADOS (%)						GRADO 3 o 4 (%)						
			N=279 %	N=277 %	N=280 %	N=279 %	N=277 %	N=280 %	N=279 %	N=277 %	N=280 %	TODOS LOS GRADOS (%)	GRADO 3o4 (%)	LMC-FC GRADO 3o4 (%)	LMC-FA GRADO 3o4 (%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Disminución del apetito ¹	4	4	3	0	0	0	0	0	0	8	<1	<1	0
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Cefalea	16	22	10	2	1	1	2	1	15	1	2	2	<1
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Náuseas	14	21	35	<1	1	1	<1	1	20	<1	<1	<1	<1
	Muy frecuente	Constipación	10	7	3	0	<1	0	0	<1	12	<1	<1	<1	0
	Muy frecuente	Diarrea	9	7	31	<1	0	3	3	0	11	2	2	2	<1
	Frecuente	Vómitos	6	9	19	0	1	0	0	1	10	<1	<1	<1	0
	Muy Frecuente	Dolor en la parte superior del abdomen	10	9	8	1	0	<1	<1	0	5	<1	<1	<1	0
	Frecuente	Abdominalgia	6	6	4	0	<1	0	0	<1	6	<1	<1	<1	<1
	Frecuente	Dispepsia	5	5	6	0	<1	0	0	<1	3	0	0	0	0

Trastornos de la piel y del subcutáneo	Muy frecuente	Exantema	33	39	14	<1	3	2	28	1	2	0
	Muy frecuente	Prurito	18	16	6	<1	<1	0	24	<1	<1	0
	Muy frecuente	Alopecia	10	14	5	0	0	0	9	0	0	0
	Muy Frecuente	Piel seca	10	12	6	0	0	0	5	0	0	0
Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo	Frecuente	Eritema	3	6	3	0	0	0	5	<1	<1	0
	Muy frecuente	Mialgias	10	12	13	<1	<1	<1	10	<1	<1	<1
	Frecuente	Artralgias	10	10	8	<1	0	<1	7	<1	1	0
	Frecuente	Espasmos musculares	9	9	30	0	<1	1	8	<1	<1	0
	Frecuente	Osteodinia	4	5	4	0	<1	<1	6	<1	<1	0
	Frecuente	Dolor en una extremidad	5	3	8	<1	<1	<1	5	<1	<1	<1
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Fatiga	12	11	13	0	<1	1	17	1	1	<1
	Frecuente	Astenia	9	5	9	<1	<1	0	6	0	0	0
	Frecuente	Edema periférico	5	7	18	<1	0	0	6	0	0	0

Datos adicionales procedentes de los ensayos clínicos

En los pacientes adultos de los estudios clínicos con **Novotinib**[®] se registraron las siguientes RAD en las dosis recomendadas con una frecuencia inferior al 5% (frecuentes: $\geq 1/100$ y $< 1/10$; poco frecuentes: $\geq 1/1000$ y $< 1/100$; los acontecimientos registrados 1 sola vez se presentan como de frecuencia desconocida) (ver “Tabla 5”). En el caso de las RAD enumeradas en el apartado “Alteraciones de las pruebas de laboratorio”, también se enumeran las reacciones muy frecuentes ($\geq 1/10$) no incluidas en la tabla 10. Estas reacciones adversas se especifican según su importancia clínica y en orden decreciente de gravedad en cada categoría obtenidas de dos estudios clínicos: 1) Análisis realizado al cabo de 60 meses en una población de pacientes con LMC Ph+ en FC de diagnóstico reciente, y 2) Análisis realizado al cabo de 24 meses en una población de pacientes con LMCPH+ en FC y en FA resistentes o intolerantes.

Tabla 5 Reacciones adversas reportadas en los Estudios clínicos

Infecciones e infestaciones	
<i>Frecuentes</i>	Foliculitis, infecciones de las vías respiratorias superiores (incluye faringitis, rinofaringitis, rinitis).
<i>Poco frecuentes</i>	Neumonía, bronquitis, infecciones de las vías urinarias, infecciones herpéticas, candidiasis (incluyendo candidiasis oral), gastroenteritis.
<i>Frecuencia desconocida</i>	Septicemia, abscesos subcutáneos, abscesos anales, forúnculos, tiña podal, reactivación de hepatitis B.
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	
<i>Frecuentes</i>	Papilomas cutáneos.
<i>Frecuencia desconocida</i>	Papiloma oral, paroproteinemia.
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	
<i>Frecuentes</i>	Leucopenia, eosinofilia, neutropenia febril, pancitopenia, linfopenia.
<i>Frecuencia desconocida</i>	Trombocitemia, leucocitosis.
Trastornos del sistema inmunitario	
<i>Frecuencia desconocida</i>	Hipersensibilidad.
Trastornos endocrinos	
<i>Poco frecuentes</i>	Hipertiroidismo, hipotiroidismo.
<i>Frecuencia desconocida</i>	Hiperparatiroidismo secundario, tiroiditis.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
<i>Muy frecuentes</i>	Hipofosfatemia (incluye descenso de los niveles de fósforo en sangre).
<i>Frecuentes</i>	Desequilibrio hidroelectrolítico (incluye hipomagnesemia, hiperpotasemia, hipopotasemia, hiponatremia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, hipercalcemia), diabetes mellitus, hiperglucemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia.

<i>Poco frecuentes</i>	Gota, deshidratación, aumento del apetito. Dislipidemia.
<i>Frecuencia desconocida</i>	Hiperuricemia, hipoglucemia.
Trastornos psiquiátricos	
<i>Frecuentes</i>	Depresión, insomnio, ansiedad.
<i>Frecuencia desconocida</i>	Desorientación, estado de confusión, amnesia, disforia.
Trastornos del sistema nervioso	
<i>Frecuentes</i>	Mareo, neuropatía periférica, hipoestesia, parestesia.
<i>Poco frecuentes</i>	Hemorragia intracraneal, ataque isquémico, accidente isquémico transitorio, infarto cerebral, pérdida de conciencia (incluyendo síncope), migraña, temblor, trastornos de la atención, hiperestesia.
<i>Frecuencia desconocida</i>	Accidente cerebro vascular, estenosis arterial basilar, edema cerebral, neuritis óptica, letargo, disestesia, Síndrome de piernas inquietas.
Oftalmopatías	
<i>Frecuentes</i>	Hemorragia ocular, edema periorbital, prurito ocular, conjuntivitis, sequedad ocular (incluyendo xeroftalmia).
<i>Poco frecuentes</i>	Déficit de la visión, visión borrosa, disminución de la agudeza visual, edema palpebral, fotopsias, hiperemia (escleral, conjuntival, ocular), irritación ocular hemorragia conjuntival.
<i>Frecuencia desconocida</i>	Papiledema, diplopía, fotofobia, hinchazón ocular, blefaritis, dolor ocular, coriorretinopatía, conjuntivitis alérgica, enfermedad de la superficie ocular.
Trastornos del oído y el laberinto	
<i>Frecuentes</i>	Vértigo.
<i>Frecuencia desconocida</i>	Deficiencia auditiva, dolor de oídos, tinnitus.
Trastornos cardíacos	
<i>Frecuentes</i>	Angina de pecho, arritmia (incluye bloqueo auriculoventricular, aleteo cardíaco, extrasístoles, fibrilación auricular, taquicardia, bradicardia), palpitaciones, prolongación del intervalo electrocardiográfico QT.
<i>Poco frecuentes</i>	Insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, enfermedad coronaria arterial, murmullo cardíaco, derrame pericárdico, cianosis.
<i>Frecuencia desconocida</i>	Disfunción ventricular, pericarditis, disminución de la fracción de eyección

Trastornos vasculares	
<i>Frecuentes</i>	Hipertensión, crisis vasomotoras.
<i>Poco frecuentes</i>	Crisis hipertensiva, enfermedad arterial oclusiva periférica, claudicación intermitente, estenosis arterial de las extremidades, hematoma, arteriosclerosis.
<i>Frecuencia desconocida</i>	Shock hemorrágico, hipotensión, trombosis, estenosis arterial periférica
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
<i>Frecuentes</i>	Disnea, disnea de esfuerzo, epistaxis, tos, disfonía.
<i>Poco frecuentes</i>	Edema pulmonar, derrame pleural, neumopatía intersticial, dolor pleurítico, pleuresía, dolor faringolaríngeo, irritación de garganta.
<i>Frecuencia desconocida</i>	Hipertensión pulmonar, sibilancias, dolor orofaríngeo
Trastornos gastrointestinales	
<i>Frecuentes</i>	Pancreatitis, molestias abdominales, distensión abdominal, dispepsia, disgeusia, flatulencia.
<i>Poco frecuentes</i>	Hemorragiagastrointestinal, melena, úlceras bucales, reflujo gastroesofágico, estomatitis, dolor esofágico, xerostomía, gastritis, sensibilidad dental.
<i>Frecuencia desconocida</i>	Úlcera gastrointestinal con perforación, hemorragia retroperitoneal, hematemesis, úlcera gástrica, esofagitis ulcerosa, sub-íleo, enterocolitis, hemorroides, hernia hiatal, hemorragia rectal, gingivitis.
Trastornos hepatobiliares	
<i>Muy frecuente</i>	Hiperbilirrubinemia.
<i>Frecuentes</i>	Alteración de la función hepática.
<i>Poco frecuentes</i>	Hepatotoxicidad, hepatitis tóxica, ictericia.
<i>Frecuencia desconocida</i>	Colestasis, hepatomegalia.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
<i>Frecuentes</i>	Sudores nocturnos, eccema, urticaria, hiperhidrosis, contusiones, acné, dermatitis (incluyendo alérgica y acneiforme).
<i>Poco frecuentes</i>	Exantema exfoliativo, erupciones medicamentosas, dolor de la piel, equimosis, tumefacción facial.
<i>Frecuencia desconocida</i>	Psoriasis, eritema multiforme, eritema nudoso, úlceras cutáneas, eritrodisestesia palmo plantar, petequias, fotosensibilidad, ampollas, quistes dérmicos, hiperplasia sebácea, atrofia cutánea, cambios de color de la piel, exfoliación cutánea, hiperpigmentación cutánea, hipertrofia cutánea, hiperqueratosis.
Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo	

<i>Frecuentes</i>	Dolor torácico osteomuscular, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor osteomuscular, debilidad muscular dolor en flanco.
<i>Poco frecuentes</i>	Rigidez osteomuscular, tumefacción articular.
<i>Frecuencia desconocida</i>	Artritis.
Trastornos renales y urinarios	
<i>Frecuentes</i>	Poliaquiuria.
<i>Poco frecuentes</i>	Disuria, urgencia miccional, nicturia.
<i>Frecuencia desconocida</i>	Insuficiencia renal, hematuria, incontinencia urinaria, cromaturia.
Trastornos del aparato reproductor y mamarios	
<i>Poco frecuentes</i>	Mastodinia, ginecomastia, disfunción eréctil.
<i>Frecuencia desconocida</i>	Induración mamaria, menorragia, tumefacción del pezón.
Trastornos generales y en el sitio de la administración	
<i>Frecuentes</i>	Fiebre, dolor torácico (incluyendo dolor de pecho no cardíaco), dolor/molestias torácicas, malestar.
<i>Poco frecuentes</i>	Edema facial, edema gravitatorio, enfermedad de tipo gripal, escalofríos, sensación de cambios en la temperatura corporal (incluyendo sensación de calor y frío).
<i>Frecuencia desconocida</i>	Edema localizado.
Exámenes complementarios	
<i>Muy frecuentes</i>	Incremento de la alanina transferasa, incremento de la aspartato aminotransferasa, incremento de la lipasa, incremento de las lipoproteínas de colesterol (incluyendo la de baja y alta densidad), incremento del colesterol total y de los triglicéridos.
<i>Frecuentes</i>	Disminución de la hemoglobina, elevación de la amilasa sanguínea, elevación de la γ -glutamilttransferasa, elevación de la creatinafosfoquinasa sanguínea, incremento de la fosfatasa alcalina en sangre, incremento de la insulina en sangre, disminución de peso, aumento de peso, disminución de las globulinas.
<i>Poco frecuentes</i>	Elevación de la lactato-deshidrogenasa sanguínea, elevación de la urea sanguínea.
<i>Frecuencia desconocida</i>	Elevación de la troponina, elevación de la bilirrubina sanguínea no conjugada, elevación de la insulinemia, disminución del péptido C de la insulina, elevación de la parathormona sanguínea.

Alteraciones de las pruebas de laboratorio

En la Tabla 6 se presentan las alteraciones clínicamente importantes o graves de los valores en pacientes adultos de las pruebas hematológicas o bioquímicas habituales.

Tabla6: Alteraciones de las pruebas de laboratorio de grado 3 ó 4

	LMC Ph+ en FC recién diagnosticada			LMC Ph+ en pacientes resistentes o intolerantes	
	Nilotinib 300 mg 2 veces al día N=279	Nilotinib 400 mg 2 veces al día N=277	Imatinib 400 mg 1 vez al día N=280	Nilotinib 400 mg 2 veces al día LMC-FC N= 321	Nilotinib 400 mg 2 veces al día LMC-FA N=137
Parámetros hematológicos					
Mielosupresión					
Neutropenia	12 %	11 %	22 %	31 %	42 %
Trombocitopenia	10 %	12 %	9 %	30 %	42 %
Anemia	4 %	5 %	6 %	11 %	27 %
Parámetros bioquímicos					
Elevación de la creatinina	0 %	0 %	<1 %	1 %	<1 %
-Elevación de la lipasa	9 %	10 %	4 %	18 %	18 %
Elevación de la AST	1 %	3 %	1 %	3 %	2 %
Elevación de la ALT	4 %	9 %	3 %	4 %	4 %
Hipofosfatemia	8 %	10 %	10 %	17 %	15 %
-Elevación de la bilirrubina (total)	4 %	9 %	<1 %	7 %	9 %
Glucosa elevada	7 %	7 %	<1 %	12 %	6 %
Colesterol elevado (Total)	0 %	1 %	0 %	*	*
Triglicéridos elevados	0 %	<1 %	0 %	*	*

Porcentajes con un decimal de precisión utilizado y redondeado para integrar para presentación en esta tabla
 *parámetro no recopilado

Suspensión del tratamiento en pacientes adultos con LMC Ph+ en FC que alcanzaron una respuesta molecular pronunciada y sostenida

Después de la suspensión del tratamiento con **Nilotinib** en el marco de intentar Remisión Libre de Tratamiento (RLT), los pacientes pueden experimentar síntomas musculoesqueléticos con más frecuencia que antes de la interrupción del tratamiento, por ejemplo, mialgia, dolor en las extremidades, artralgia, dolores óseos, dolor de columna o dolor osteomuscular.

En un estudio clínico de fase II en pacientes con LMC Ph+ en FC recién diagnosticada (N=190), se notificaron síntomas osteomusculares en el 24,7 % de los pacientes durante el año consecutivo a la discontinuación de Nilotinib vs. en el 16,3 % de los pacientes durante el año previo a la discontinuación.

En un estudio clínico de fase II en pacientes con LMC Ph+ en FC en tratamiento con Nilotinib y previamente tratados con imatinib (N=126), se notificaron síntomas osteomusculares en el 42,1 % de los pacientes durante el año consecutivo a la discontinuación de Nilotinib vs. el 14,3 % de los pacientes durante el año previo a la discontinuación.

Reacciones adversas de reportes espontáneos y casos de literatura (frecuencia desconocida)

Las siguientes reacciones adversas han derivado de experiencia post-marketing con Nilotinib vía informes de casos espontáneos, literatura, programas de acceso extendidos, y ensayos clínicos diferentes a los ensayos de registro globales. Debido a que estas reacciones fueron reportadas a partir de un tamaño de población incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer la relación causal a la exposición de Nilotinib. Frecuencia desconocida: casos de síndrome de lisis tumoral y parálisis facial han sido informados en pacientes tratados con Nilotinib.

Población pediátrica

La seguridad de Nilotinib en los pacientes pediátricos (de 2 a < 18 años) con LMC Ph+ en FC (n = 69) se investigó en dos estudios (ver “Estudios clínicos”). En los pacientes pediátricos con LMC Ph+ en FC, la frecuencia, el tipo y la severidad de las reacciones adversas observadas concordaron en general con lo observado en los adultos. Las excepciones fueron algunas anomalías en los valores de análisis clínicos, en concreto la hiperbilirubinemia (grado 3º o 4: 13,0%) y el Aumento de las Transaminasas (AST de grado 3º o 4: 1,4 %; ALT de grado 3 o 4: 8,7 %), que se notificaron con más frecuencia que en los pacientes adultos. Durante el tratamiento deben vigilarse las cifras de bilirrubina y transaminasas hepáticas (ver “Posología/Dosificación – Modo de Administración”).

Retraso del crecimiento en pacientes pediátricos:

En un estudio pediátrico de fase II (n = 58) en el que la mediana de exposición fue de 33 meses en cada cohorte (pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada o pacientes con LMC Ph+ en fase crónica resistente o que no toleraban el tratamiento), 3 pacientes (5,2%) presentaron reacciones adversas leves o moderadas asociadas con el crecimiento y la desaceleración del crecimiento en la estatura: retraso del crecimiento en 2 pacientes adolescentes y deficiencia de la hormona del crecimiento con estatura inferior a la normal en el paciente restante (encuadrado en la categoría etaria de niños). No se observaron efectos negativos relacionados con la edad ósea o los biomarcadores óseos, ni tampoco un retraso de la pubertad. Se recomienda la vigilancia estrecha del crecimiento en los pacientes pediátricos que reciban tratamiento con Novotininib® (ver “Advertencias” y “Precauciones”).

“Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas al Departamento de Farmacovigilancia del Laboratorio Elea Phoenix S.A, enviando un correo electrónico a farmacovigilancia@elea.com o telefónicamente al 0800-333-3532”.

SOBREDOSIFICACIÓN

Se han reportado casos aislados de sobredosificación intencional con Nilotinib, en los que fue ingerido un número no determinado de cápsulas de **Nilotinib** en combinación con alcohol y otras drogas. Los eventos incluyeron neutropenia, vómitos y somnolencia. No se reportaron cambios electrocardiográficos o hepatotoxicidad. En los casos reportados, los pacientes se recuperaron.

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

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

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

Centro Nacional de Intoxicaciones Tel: 0800-333-0160

Para otras consultas: Centro de Atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix: 0800-333-3532.

PRESENTACIONES

Novotinib® 50 mg se presenta en envase conteniendo: 120 capsulas

Novotinib® 150 mg se presenta en envase conteniendo: 120 capsulas

Novotinib® 200 mg se presenta en envase conteniendo: 120 capsulas

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C

INFORMACION ADICIONAL

“Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp Lactasa o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.”

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS 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.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede contactarse al centro de atención al cliente de Laboratorio Elea Phoenix 0800 333 3532. O bien llenar la ficha que está en la Pagina Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a la ANMAT responde 0800-333-1234”.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° XXXXXX.

Directora Técnica: Laura A. B. Hernández - Farmacéutica.

Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532 |elea.com

Elaborado en

Fecha de última revisión:

LABORATORIO ELEA PHOENIX SA

Novotinib – Nilotinib 50 mg- Cápsulas Duras

Proyecto de rótulo primario

Página 1 de 1



PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

Novotinib[®]

Nilotinib 50 mg (equivalente a 55,150 mg de Nilotinib Clorhidrato Monohidrato)

Cápsulas Duras

INDUSTRIA ARGENTINA

Venta bajo receta archivada

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C

Laboratorio Elea Phoenix SA

Lote:

Vencimiento:

Firmado digitalmente con  anmat :
RABINOVITZ Gabriela Fernanda
Fecha y hora: 04.05.2022 11:31:18

LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

LABORATORIO ELEA PHOENIX SA

Novotinib – Nilotinib 150mg- Cápsulas Duras

Proyecto de rótulo primario

Página 1 de 1



PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

Novotinib[®]

Nilotinib 150 mg (equivalente a 165,45 mg de Nilotinib Clorhidrato Monohidrato)

Cápsulas Duras

INDUSTRIA ARGENTINA

Venta bajo receta archivada

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C

Laboratorio Elea Phoenix SA

Lote:

Vencimiento:

Firmado digitalmente con  anmat :
RABINOVITZ Gabriela Fernanda
Fecha y hora: 04.05.2022 11:31:22

LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

LABORATORIO ELEA PHOENIX SA

Novotinib – Nilotinib 200 mg- Cápsulas Duras

Proyecto de rótulo primario

Página 1 de 1



PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

Novotinib[®]

Nilotinib 200 mg (equivalente a 220,6 mg de Nilotinib Clorhidrato Monohidrato)

Cápsulas Duras

INDUSTRIA ARGENTINA

Venta bajo receta archivada

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C

Laboratorio Elea Phoenix SA

Lote:

Vencimiento:

Firmado digital
RABINOVITZ Gabriela Fernanda
Fecha y hora: 04.05.2022 11:31:26



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

Buenos Aires, 14 DE NOVIEMBRE DE 2023.-

DISPOSICIÓN N° 9682

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 59992

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

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A.

Nº de Legajo de la empresa: 6465

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: NOVOTINIB

Nombre Genérico (IFA/s): NILOTINIB

Concentración: 150 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

porcentual

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

Excipiente (s)
LACTOSA MONOHIDRATO CSP 330 mg POLVO CROSPROVIDONA 16,5 mg POLVO GELATINA INCOLORA 96,17 mg CAPSULA DURA DIOXIDO DE TITANIO 0,83 mg CAPSULA DURA DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 3 mg POLVO ESTEARATO DE MAGNESIO 1,8 mg POLVO POLOXAMERO 188 3 mg POLVO

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-ALU-OPA

Contenido por envase primario: BLISTER X 10 CAPSULAS DURAS;

BLISTER X 15 CAPSULAS DURAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 12 BLISTERS X 10 CAPSULAS DURAS;

8 BLISTERS X 15 CAPSULAS DURAS

Presentaciones: 120

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AA1), CABA

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

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01EA03

Acción terapéutica: Antineoplásico; inhibidor de la proteína tirosina-quinasa.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Novotinib® está indicado para: • Tratamiento de primera línea de pacientes adultos y pediátricos a partir de los 2 años de edad con Leucemia Mieloide Crónica Positiva para Cromosoma Filadelfia (LMC Ph+) en la Fase Crónica (FC). • Tratamiento de pacientes adultos con Leucemia Mieloide Crónica Positiva para Cromosoma Filadelfia (LMC Ph+) en las Fases Crónica (FC) y Acelerada (FA), en caso de resistencia o alta toxicidad bajo tratamiento previo incluyendo imatinib. • Tratamiento de pacientes pediátricos a partir de los 2 años de edad con Leucemia Mieloide Crónica, Cromosoma Filadelfia Positivo (LMCPh+) en la Fase Crónica (FC) con resistencia o intolerancia a tratamientos previos incluyendo imatinib.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA SA	2022-9084-APN-ANMAT#MS	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA SA	2022-9084-APN-ANMAT#MS	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	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
LABORATORIO ECZANE PHARMA SA	2022-9084-APN-ANMAT#MS	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: NOVOTINIB

Nombre Genérico (IFA/s): NILOTINIB

Concentración: 50 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
NILOTINIB 50 mg COMO NILOTINIB CLORHIDRATO MONOHIDRATO 55,15 mg

Excipiente (s)
CROSPROVIDONA 5,5 mg POLVO DIOXIDO DE TITANIO 0,411 mg CAPSULA DURA GELATINA INCOLORA 47,589 mg CAPSULA DURA POLOXAMERO 188 1 mg POLVO ESTEARATO DE MAGNESIO 0,6 mg POLVO DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1 mg POLVO LACTOSA MONOHIDRATO CSP 110 mg POLVO

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-ALU-OPA

Contenido por envase primario: BLISTER X 10 CAPSULAS DURAS

BLISTER X 15 CAPSULAS DURAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 12 BLISTERS X 10 CAPSULAS DURAS

8 BLISTERS X 15 CAPSULAS DURAS

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: 120

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01EA03

Acción terapéutica: Antineoplásico; inhibidor de la proteína tirosina-quinasa.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Novotinib® está indicado para: • Tratamiento de primera línea de pacientes adultos y pediátricos a partir de los 2 años de edad con Leucemia Mieloide Crónica Positiva para Cromosoma Filadelfia (LMC Ph+) en la Fase Crónica (FC). • Tratamiento de pacientes adultos con Leucemia Mieloide Crónica Positiva para Cromosoma Filadelfia (LMC Ph+) en las Fases Crónica (FC) y Acelerada (FA), en caso de resistencia o alta toxicidad bajo tratamiento previo incluyendo imatinib. • Tratamiento de pacientes pediátricos a partir de los 2 años de edad con Leucemia Mieloide Crónica, Cromosoma Filadelfia Positivo (LMCPh+) en la Fase Crónica (FC) con resistencia o intolerancia a tratamientos previos incluyendo 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

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



LABORATORIO ECZANE PHARMA SA	2022-9084-APN-ANMAT#MS	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
------------------------------	------------------------	------------	---------------------------	---------------------

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA SA	2022-9084-APN-ANMAT#MS	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA SA	2022-9084-APN-ANMAT#MS	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: NOVOTINIB

Nombre Genérico (IFA/s): NILOTINIB

Concentración: 200 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

NILOTINIB 200 mg COMO NILOTINIB CLORHIDRATO MONOHIDRATO 220,6 mg

Excipiente (s)

LACTOSA MONOHIDRATO CSP 440 mg POLVO
 ESTEARATO DE MAGNESIO 2,4 mg POLVO
 GELATINA INCOLORA 117,98 mg CAPSULA DURA
 POLOXAMERO 188 4 mg POLVO
 DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 4 mg POLVO
 DIOXIDO DE TITANIO 1,02 mg CAPSULA DURA
 CROSPVIDONA 22 mg POLVO

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-ALU-OPA

Contenido por envase primario: BLISTER X 10 CAPSULAS DURAS;

BLISTER X 15 CAPSULAS DURAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 12 BLISTERS X 10 CAPSULAS DURAS;

8 BLISTERS X 15 CAPSULAS DURAS

Presentaciones: 120

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01EA03

Acción terapéutica: Antineoplásico; inhibidor de la proteína tirosina-quinasa.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Novotinib® está indicado para: • Tratamiento de primera línea de pacientes adultos y pediátricos a partir de los 2 años de edad con Leucemia Mieloide Crónica Positiva para Cromosoma Filadelfia (LMC Ph+) en la Fase Crónica (FC). • Tratamiento de pacientes adultos con Leucemia Mieloide Crónica

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

Positiva para Cromosoma Filadelfia (LMC Ph+) en las Fases Crónica (FC) y Acelerada (FA), en caso de resistencia o alta toxicidad bajo tratamiento previo incluyendo imatinib. • Tratamiento de pacientes pediátricos a partir de los 2 años de edad con Leucemia Mieloide Crónica, Cromosoma Filadelfia Positivo (LMCPh+) en la Fase Crónica (FC) con resistencia o intolerancia a tratamientos previos incluyendo imatinib.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA SA	2022-9084-APN-ANMAT#MS	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA SA	2022-9084-APN-ANMAT#MS	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA SA	2022-9084-APN-ANMAT#MS	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

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
(C1087AA1), CABA

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



Expediente N°: 1-0047-2000-000323-22-4



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
(C1087AA1), CABA

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