LINOTAX®
NILOTINIB
Cápsulas duras

VENTA BAJO RECETA — INDUSTRIA ARGENTINA

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada cápsula dura de LINOTAX® 50 mg contiene:	
Nilotinib (como clorhidrato monohidrato)	50,000 mg
Lactosa monohidrato	39,025 mg
Crospovidona	3,979 mg
Poloxamero	0,796 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,525 mg
Estearato de magnesio	0,525 mg
Colorante Azul brillante (CI 42090)	0,00292 mg
Colorante Rojo N°2 (CI 16185)	0,00050 mg
Colorante Dióxido de titanio (CI 77891)	0,34306 mg
Gelatina	c.s.p.

Cada cápsula dura de LINOTAX® 150 mg contiene:	
Nilotinib (como clorhidrato monohidrato)	150,000 mg
Lactosa monohidrato	117,075 mg
Crospovidona	11,937 mg
Poloxamero	2,388 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,575 mg
Estearato de magnesio	1,575 mg
Colorante Rojo Carmoisina (CI 14720)	0,19000 mg
Colorante Azul brillante (CI 42090)	0,00190 mg
Colorante Dióxido de titanio (CI77891)	0,27132 mg
Gelatina	c.s.p.

Cada cápsula dura de LINOTAX® 200 mg contiene:	
Nilotinib (como clorhidrato monohidrato)	200,000 mg
Lactosa monohidrato	156,100 mg
Crospovidona	15,916 mg
Poloxamero	3,184 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,100 mg
Estearato de magnesio	2,100 mg
Colorante Amarillo de Quinolina (CI 47005)	0,11640 mg
Colorante Amarillo ocaso (CI 15985)	0,00291 mg
Colorante Dióxido de titanio (CI 77891)	0,27703 mg
Gelatina	c.s.p.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Grupo farmacoterapéutico: Antineoplásico, inhibidor de la proteína tirosina-quinasa.
Código ATC: L01EA03

INDICACIONES
LINOTAX® 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 (LMC Ph+) en la Fase Crónica (FC) con resistencia o intolerancia a tratamientos previos incluyendo Imatinib.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
Posología
LINOTAX® 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, LINOTAX® 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 Hidroxiurea o Anagrelida.
Se recomienda supervisar la respuesta de los pacientes con LMC Ph+ al tratamiento con LINOTAX® 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 LINOTAX® es de 300 mg dos veces al día (ver "Propiedades farmacocinéticas"). 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 (RM 4.5)
Puede considerarse la discontinuación del tratamiento en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que hayan recibido 300 mg de LINOTAX® 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 LINOTAX® debe ser realizada por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con LMC (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO" y, "PRECAUCIONES")
Los pacientes elegibles para discontinuar el tratamiento con LINOTAX® deben ser monitoreados para niveles de transcriptos 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 transcriptos 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 RM 4.5.
Para los pacientes que dejen de presentar una RM 4.0 pero no la Respuesta Molecular Mayor (RMM) durante la fase libre de tratamiento, se deben monitorear los niveles de transcriptos de BCR-ABL cada 2 semanas hasta que los niveles regresen a un rango de RM 4.0 y RM 4.5. Los pacientes que mantengan los niveles de BCR-ABL entre la RMM y RM 4.0 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 de LINOTAX® 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 reinician el tratamiento con LINOTAX® deben ser monitoreados mensualmente para los niveles de transcriptos de BCR-ABL hasta que se reestablezca la RMM (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO", "PRECAUCIONES").
Posología en los pacientes adultos con LMC Ph+ en FC o en FA resistentes o intolerantes a por los menos un tratamiento previo, incluido el tratamiento con Imatinib
La dosis recomendada de LINOTAX® es de 400 mg dos veces al día (ver "Propiedades farmacocinéticas"). 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 LINOTAX® 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 LINOTAX® 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 LINOTAX® debe ser realizada por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con LMC (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO" y "PRECAUCIONES").
Los pacientes elegibles para la discontinuación del tratamiento con LINOTAX® deben ser monitoreados para los niveles de transcriptos 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 transcriptos 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 RM 4.0 (dos determinaciones sucesivas separadas por al menos 4 semanas que muestren pérdida de RM 4.0) 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 LINOTAX® debe reiniciarse con una dosis de 300 mg o 400 mg dos veces al día. Los pacientes que reinician el tratamiento con LINOTAX® deben ser monitoreados mensualmente para niveles de transcriptos de BCR-ABL hasta que se reestablezcan la RMM o la RM 4.0 anteriores (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO" y "PRECAUCIONES").
Posología en los pacientes pediátricos con LMC Ph+ en fase crónica de reciente diagnostico 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/m^2). La dosis recomendada de LINOTAX® es de 230 mg/m^2 dos veces al día redondeada a la dosis de 50 mg más próxima (sin superar los 400 mg en una sola administración; ver Tabla 1). Para obtener la dosis deseada pueden combinarse cápsulas duras de LINOTAX® de diferentes concentraciones. El tratamiento debe mantenerse mientras se observe beneficio clínico o hasta que parezca una toxicidad inaceptable.
No hay experiencia en el tratamiento de pacientes menores de 2 años.

Tabla 1: Esquema para la administración de 230 mg/m^2 de LINOTAX® 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 ajuste de la dosis
Se recomienda realizar un Electrocardiograma (ECG) antes de iniciar el tratamiento con LINOTAX® y repetirlo al cabo de 7 días, según proceda clínicamente. Es necesario corregir la hipopotasemia y la hipomagnesemia antes de administrar LINOTAX® 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 ESPECIALES DE USO" y "PRECAUCIONES").
Se han notificado aumentos en la concentración sérica del colesterol total con la administración de cápsulas duras de Nilotinib (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO" y "PRECAUCIONES"). Los perfiles lipídicos deben ser determinados antes de iniciar la terapia con LINOTAX®, 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 cápsulas duras de Nilotinib (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO" y "PRECAUCIONES"). Los niveles de glucosa deben ser evaluados antes de iniciar el tratamiento con LINOTAX® 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 LINOTAX®. (ver "REACCIONES ADVERSAS")
Puede ser necesario suspender transitoriamente la administración o reducir la dosis de LINOTAX® en caso de toxicidad hematológica (neutropenia, trombocitopenia) no relacionadas con sin relación con la enfermedad de base (ver Tabla 2).

Tabla 2: Ajustes posológicos debidos a neutropenia y trombocitopenia

Pacientes adultos con: -LMC en FC de reciente diagnóstico, tratada con 300 mg dos veces al día -LMC en FC en pacientes resistentes o intolerantes, tratados con 400 mg dos veces al día	RAN* <1x10^9/L o recuento de plaquetas <50x10^9/L	1.Suspenda LINOTAX® y vigile el hemograma. 2.Reanude en un plazo de 2 semanas con la dosis previa cuando el RAN sea >1x10^9/L o el recuento de plaquetas >50x10^9/L. 3.Si las cifras del hemograma permanecen bajas, puede ser necesario reducir la dosis a 400 mg una vez al día.
Pacientes adultos con LMC en FA en pacientes resistentes o intolerantes, tratados con 400 mg dos veces al día.	RAN* <0,5x10^9/L o recuento de plaquetas <10x10^9/L	1.Suspenda LINOTAX® y vigile el hemograma. 2.Reanude en un plazo de 2 semanas con la dosis previa cuando el RAN sea >1,0x10^9/L o el recuento de plaquetas >20x10^9/L. 3.Si las cifras del hemograma permanecen bajas, puede ser necesario reducir la dosis a 400 mg una 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* <1x10^9/L y/o recuento de plaquetas <50x10^9/L	1.Suspenda LINOTAX® y vigile el hemograma. 2.Reanude en un plazo de 2 semanas con la dosis previa cuando el RAN sea >1,5x10^9/L o el recuento de plaquetas >75x10^9/L. 3.Si las cifras del hemograma permanecen bajas, puede ser necesario reducir la dosis a 230 mg/m^2 una vez al día. 4.Si el evento aparece después de la reducción de dosis, contemple la conveniencia de retirar permanentemente el tratamiento.

*RAN = Recuento Absoluto de Neutrófilos.

En caso de toxicidad no hematológica moderada o severa clínicamente significativa, se debe suspender la administración de LINOTAX®, y los pacientes deben ser monitoreados y tratados adecuadamente. Si la dosis anterior era de 300 mg 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/m^2 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/m^2 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/m^2 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) dos veces al día en pacientes adultos o a 230 mg/m^2 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 una 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/m^2 dos veces al día, el tratamiento puede reanudarse con 230 mg/m^2 una vez al día. Si la dosis anterior era de 230 mg/m^2 una vez al día, el tratamiento debe ser discontinuado. Se deben hacer análisis de lipasa plasmática una vez por mes o según procesa 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 o 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 230 mg/m^2 dos veces al día, el tratamiento puede reanudarse con 230 mg/m^2 una vez al día. Si la dosis anterior era de 230 mg/m^2 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 una 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 ESPECIALES DE USO" 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 ESPECIALES DE USO" y "PRECAUCIONES").

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)
Se ha establecido la seguridad y la eficacia de Nilotinib en los pacientes pediátricos con LCM Ph+ en fase crónica de 2 a 18 años de edad (ver "REACCIONES ADVERSAS" y "PROPIEDADES FARMACOLOGICAS"). No hay experiencia en pacientes pediátricos menores a 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.

Forma de administración
LINOTAX® debe tomarse dos 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 Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO" y "PRECAUCIONES" e "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 una cucharadita de té de éste (ver "Propiedades farmacocinéticas").
Si se omite una dosis, el paciente no debe tomar una dosis adicional. Sino la dosis usual siguiente que le ha sido prescripta.

CONTRAINDICACIONES
LINOTAX® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad comprobada a Nilotinib o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO
Mielosupresión
El tratamiento con Nilotinib cápsulas duras 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 Estado 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 una vez por mes o cuando sea clínicamente conveniente. La mielosupresión generalmente es reversible y usualmente se puede controlar mediante interrupción temporaria de la terapia o con reducción de la dosis (ver "POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION").
Prolongación del intervalo QT
Los datos *in vitro* publicados, indican que Nilotinib puede prolongar la Repolarización Ventricular Cardíaca (el intervalo QT).
En un estudio de Fase III publicado, realizado en pacientes con LMC Ph+ en FC recién diagnosticada, la variación del intervalo QTcF medio cronopromediado (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 dos veces al día. Con la dosis recomendada de 300 mg dos veces al día ningún paciente presentó un QTcF absoluto >480 mseg ni se observaron episodios de taquicardia helicoidal *(Torsade de Pointes).*
En el estudio Fase II publicado, con pacientes con LCM en FC o FA, resistentes o intolerantes a Imatinib y tratados con Nilotinib 400 mg dos veces al día, la variación de intervalo QTcF medio cronopromediado 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>500 mseg.
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>450 mseg 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 LINOTAX® se administra inadecuadamente con alimentos o con inhibidores potentes del CYP3A4 o con medicamentos capaces de prolongar dicho intervalo, por ello la administración concomitante debe evitarse (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO", "PRECAUCIONES" y "Efectos de la ingesta de alimentos").
La presencia de hipopotasemia o hipomagnesemia puede poner en riesgo a los pacientes y que estos desarrollen prolongación del intervalo QT (ver "POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION"
LINOTAX® 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.
-En tratamiento con fármacos antiarrítmicos u otras sustancias que puedan provocar una prolongación del intervalo QTc.
Se recomienda un control cuidado del efecto sobre el intervalo QTc y realizar un ECG basal antes de iniciar el tratamiento con Nilotinib y según esté clínicamente indicado. La hipopotasemia o hipomagnesemia deberán corregirse antes de la administración de LINOTAX® y deberán controlarse periódicamente durante el tratamiento.
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 cápsulas de Nilotinib, que tenía 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 una publicación de un 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 Nilotinib en pacientes recientemente diagnosticados con LMC como durante la comercialización de Nilotinib cápsulas duras. En dicho ensayo clínico publicado, 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 LINOTAX® de acuerdo a los lineamientos estándares (ver "POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION").
Retención de Líquidos
En un estudio de Fase III en pacientes con LCM recientemente diagnosticada hubo casos infrecuentes (entre el 0,1 y el 1,0%) de formas severas de retención de líquidos que guardaban relación con el fármaco, cómo derrame pleural, edema pulmonar y derrame pericárdico. En las comunicaciones recibidas desde la comercialización de Nilotinib cápsulas duras se mencionan eventos similares. Todo aumento rápido e inesperado del peso corporal deberá investigarse cuidadosamente. Si durante el tratamiento con Nilotinib aparecen signos de retención de líquido severa, se evaluará la causa y se tratará al paciente en consecuencia (ver "POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION").
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 Nilotinib. 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 Nilotinib. Los pacientes que, en la actualidad, estén recibiendo un tratamiento con Nilotinib, 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 Nilotinib deben ser monitoreados atentamente para detectar signos o síntomas de la infección activa de hepatitis B durante la terapia y por varios meses luego de terminar la terapia.
Monitoreo especial de pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica que han logrado una respuesta molecular profunda y sostenida
Requisitos para la discontinuación del tratamiento
En los pacientes elegibles en quienes se ha podido confirmar que expresan los típicos transcriptos BCR-ABL, e13a2/b2a2 o e14a2/b3a2, puede considerarse la posibilidad de retirar el tratamiento. Es necesario que los pacientes expresen los transcriptos 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 LINOTAX®.
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 transcriptos 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 RM 4.5. Es necesario determinar las concentraciones de transcritos BCR-ABL antes y durante el período de retirada de la terapia (ver "POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION").
La pérdida de RMM (Respuesta Molecular Mayor) o la pérdida confirmada de RM 4.0 (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 perdida de la remisión. Se requiere un monitoreo frecuente de las concentraciones de niveles de transcriptos BCR-ABL y del hemograma completo (incluida la fórmula leucocitaria) para detectar la posible pérdida de la remisión (ver "POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION"). 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 BCR-ABL.

Poblaciones especiales
Pacientes pediátricos
Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento prolongado con cápsulas de Nilotinib 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 LINOTAX®.
Análisis de laboratorio y vigilancia
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 LINOTAX®, 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 "POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION"). 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 HMG CoA 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 LINOTAX® y monitoreado a lo largo del tratamiento según esté indicado desde el punto de vista clínico (ver "POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION"). 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.

Interacciones farmacológicas
Debe evitarse la administración de LINOTAX® con inhibidores potentes del CYP3A4 y con fármacos capaces de prolongar el intervalo QT, como los antiarrítmicos (ver "POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION"). Si fuera necesario administrar un tratamiento con dichos fármacos, se recomienda suspender el tratamiento con LINOTAX® (ver "Interacciones"). Si no fuera posible interrumpir momentáneamente el tratamiento con LINOTAX®, se aconseja vigilar atentamente al individuo por si se prolonga el intervalo QT (ver "POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION", "Interacciones" y "Propiedades farmacocinéticas").
El uso simultáneo de LINOTAX® con inductores potentes del CYP3A4 probablemente reduzca la exposición a Nilotinib de forma clínicamente significativa. Así pues, en los pacientes tratados con LINOTAX®, se debe optar por la utilización simultanea de agentes terapéuticos alternativos de menor capacidad inductora del CYP3A4 (ver "Interacciones").

Efectos de la ingesta de alimentos
Los alimentos aumentan la biodisponibilidad de Nilotinib. LINOTAX® no debe administrarse con alimentos (ver "POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION" 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 Nilotinib. En sujetos con disfunción hepática leve, moderada o severa, la administración de dosis únicas de Nilotinib 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_{max} de Nilotinib prevista en el estado de equilibrio experimentó un aumento del 29%, 18% y 22% respectivamente. En los estudios clínicos publicados, 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. Nilotinib se metaboliza principalmente en el hígado. Se recomienda cautela en los pacientes con insuficiencia hepática (ver "POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION" y "Recomendaciones de vigilancia y ajuste de la 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 "POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION" y "Recomendaciones de vigilancia y ajuste de la dosis").
Gastrectomía total
La biodisponibilidad de Nilotinib puede disminuir en los pacientes que han sido sometidos a una gastrectomía total (ver "POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION"), 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 Nilotinib cápsulas duras. Para las recomendaciones de vigilancia (ver "POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION").
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 publicado de Fase I de Nilotinib administrado en asociación con Imatinib (un sustrato de la proteína gp-P y CYP3A4), ambos fármacos ejercieron un leve efecto inhibidor 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 "POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION" y "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO"). Se deben tener en cuenta opciones terapéuticas concomitantes que no inhiban o apenas inhiban el CYP3A4.
Fármacos que puedan 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 la solubilidad más baja a pH más elevado. En individuos sanos tratados con Esomeprazol 40 mg, una vez al día durante 5 días, el pH gástrico se incrementó marcadamente, pero la absorción de Nilotinib disminuyó modestamente (27% de disminución en C_{max} y 34% de disminución en ABC0→∞). LINOTAX® puede ser administrado concomitantemente con Esomeprazol u otro inhibidor de la bomba de protones si fuese necesario.
En un estudio realizado 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 H2 es necesario, puede ser administrado aproximadamente 10 horas antes y aproximadamente 2 horas después de la dosis de LINOTAX®.
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 LINOTAX®.
Fármacos cuyas concentraciones sistémicas pueden alterarse debido a Nilotinib In vitro
Nilotinib es identificado como 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 como LMC, Nilotinib administrado con 400 mg dos veces al día por 12 días incrementó la exposición sistémica de 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 co-administra 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 Tacrolimus) 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. LINOTAX® 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, Bepridil y Pimozida) (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO").
Interacciones con los alimentos
La absorción y biodisponibilidad de Nilotinib aumenta si se toma con alimentos, y ello redunda en una mayor concentración sérica (ver "POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION", ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO" y "Propiedades farmacocinéticas"). Debe evitarse en todo momento el jugo de pomelo y otros alimentos que puedan inhibir el CYP3A4.
FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA
Embarazo
Resumen del riesgo
LINOTAX® puede causar daño al feto cuando es administrado a una mujer embarazada. No existen datos adecuados sobre el uso de LINOTAX® 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. LINOTAX® no debe utilizarse durante el embarazo, salvo en caso estrictamente necesario. Si se utiliza durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con LINOTAX®, se informará a la paciente acerca de los posibles riesgos para el feto.
Si una mujer que se encuentra en tratamiento con LINOTAX® 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 LINOTAX® durante el embarazo (ver "POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION").

410 mm x 320 mm

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 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 relevaron 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 800 mg/día.
En un estudio prenatal y post-natal, la administración oral de Nilotinib a ratas hembras desde el día 6 de la gestación hasta los días 21 o 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 60 mg/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 20 mg/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 LINOTAX® 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 LINOTAX® 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 descripto 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 3). También se suministran los datos de seguridad de dos estudios de pacientes adultos de suspensión del tratamiento con cápsulas de 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 de 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 dos 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 (≥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 e 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 cápsulas de Nilotinib en dosis de 300 mg dos 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 dos veces al día. En el grupo tratado con 400 mg de Nilotinib dos 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 una vez al día fue de 3 mseg. Ningún paciente de ninguno de los grupos de tratamiento con cápsulas de 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 dos veces al día y 4 pacientes del grupo tratado con 400 mg dos veces al día) se observaron aumentos del intervalo QTcF de más de 60 mseg mientras se encontraba en tratamiento con cápsulas de 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 dos 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 grado 3 o 4 en a Tabla 5).
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 dos veces al día.
Las reacciones adversas no hematológicas clasificadas como muy frecuentes (>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 cápsulas de 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 mseg 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 5.
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 publicado, 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 cápsulas duras de Nilotinib (400 mg dos veces al día) o 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 que recibió cápsulas duras de 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 que recibió Nilotinib cápsulas duras 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 de 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 mseg en 4 pacientes. No hubo pacientes con intervalos QTc >480 mseg. Se registraron aumentos >30 mseg en intervalo QTc con respecto al inicio en 8 pacientes (7,9%). Ningún paciente del grupo de Nilotinib tuvo prolongaciones del QTc >60 mseg.

Reacciones adversas notificadas con más frecuencia
La Tabla 3 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 cápsulas duras de 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 (≥ 1/10) o Frecuentes (≥ 1/100; <1/10). La frecuencia anotada es la más elevada que se haya registrado en cualquier grupo con Nilotinib en 2 estudios publicados, usando un decimal y precisión para los porcentajes.

Tabla 3: Reacciones adversas no hematológicas notificadas con mayor frecuencia (≥5% en cualquier grupo tratado con Nilotinib)

			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	Nilotinib 400 mg 2 veces al día			
			TODOS LOS GRADOS (%)			GRADO 3 o 4 (%)			TODOS LOS GRADOS (%)	GRADO 3 o 4 (%)	LMC-FC GRADO 3 o 4 (%)	LMC-FA GRADO 3 o 4 (%)
Clase de órgano aparato o sistema	Frecuencia	Reacción adversa	N=279 %	N=277 %	N=280 %	N=279 %	N=277 %	N=280 %	N=458 %	N=458 %	N=321 %	N=137 %
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Disminución del apetito[1]	4	4	3	0	0	0	8	<1	<1	0
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Cefalea	16	22	10	2	1	<1	15	1	2	<1
Trastornos gastro-intestinales	Muy frecuente	Náuseas	14	21	35	<1	1	<1	20	<1	<1	<1
	Muy frecuente	Constipación	10	7	3	0	<1	0	12	<1	<1	0
	Muy frecuente	Diarrea	9	7	31	<1	0	3	11	2	2	<1
	Frecuente	Vómitos	6	9	19	0	1	0	10	<1	<1	0
	Muy frecuente	Dolor en la parte superior del abdomen	10	9	8	1	0	<1	5	<1	<1	0
	Frecuente	Abdominalgia	6	6	4	0	<1	0	6	<1	<1	<1
	Frecuente	Dispepsia	5	5	6	0	<1	0	3	0	0	0
Trastornos de la piel y del tejido 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
	Frecuente	Eritema	3	6	3	0	0	0	5	<1	<1	0
Trastornos osteo-musculares y del tejido conectivo	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	Osteodina	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

[1] También incluye el término anorexia.
Los porcentajes se han redondeado al número entero correspondiente para su presentación en esta tabla. No obstante, se utilizan porcentajes con precisión de una cifra decimal para identificar los términos que aparecen con una frecuencia de al menos el 5% y clasificar los términos según las categorías de frecuencia.

Datos adicionales procedentes de los ensayos clínicos
En los pacientes adultos de los estudios clínicos publicados con cápsulas de Nilotinib se registraron las siguientes RAD en las dosis recomendadas con una frecuencia inferior al 5% (frecuentes: ≥ 1/100 y <1/10; poco frecuentes: ≥1/1000 y <1/100; los acontecimientos registrados 1 sola vez se presentan como de frecuencia desconocida) (ver Tabla 4). En el caso de las RAD enumeradas en el apartado "Alteraciones de las pruebas de laboratorio", también se enumeran las reacciones muy frecuentes (≥1/10) no incluidas en la tabla 2. 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 LMC Ph+ en FC y en FA resistentes o intolerantes.

Tabla 4: Reacciones adversas reportadas en los Estudios Clínicos publicados

Infecciones e infestaciones	
Frecuentes	Foliculitis, infecciones de las vías respiratorias superiores (incluye faringitis, rinofaringitis, rinitis), neumonía*
Poco frecuentes	Bronquitis, infecciones de las vías urinarias, infecciones herpéticas, candidiasis (incluyendo candidiasis oral), gastroenteritis.
Frecuencia desconocida	Septicemia, abscesos subcutáneos, abscesos anales, forúnculos, tiña podal, reactivación de hepatitis B.
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	
Frecuentes	Papilomas cutáneos.
Frecuencia desconocida	Papiloma oral, paraproteinemia.
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	
Frecuentes	Leucopenia, eosinofilia, neutropenia febril, pancitopenia, linfopenia.
Frecuencia desconocida	Trombocitopenia, leucocitosis.
Trastornos del sistema inmunitario	
Frecuencia desconocida	Hipersensibilidad.
Trastornos endócrinos	
Poco frecuentes	Hipertiroidismo, hipotiroidismo.
Frecuencia desconocida	Hiperparatiroidismo secundario, tiroiditis.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Hipofosfatemia (incluye descenso de los niveles de fósforo en sangre).
Frecuentes	Desequilibrio hidroelectrolítico (incluye hipomagnesemia, hiperpotasemia, hipopotasemia, hiponatremia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, hipercalcemia), diabetes mellitus, hiperglucemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia.
Poco frecuentes	Gota, deshidratación, aumento del apetito. Dislipidemia.
Frecuencia desconocida	Hiperuricemia, hipoglucemia.
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Depresión, insomnio, ansiedad.
Frecuencia desconocida	Desorientación, estado de confusión, amnesia, disforia.
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Mareo, neuropatía periférica, hipoestesia, parestesia.
Poco frecuentes	Hemorragia intracraneal, ataque isquémico, accidente isquémico transitorio, infarto cerebral, pérdida de conciencia (incluyendo síncope), migraña, temblor, trastornos de la atención, hiperestesia.
Frecuencia desconocida	Accidente cerebro vascular, estenosis arterial basilar, edema cerebral, neuritis óptica, letargo, disestesia, Síndrome de piernas inquietas.
Oftalmopatías	
Frecuentes	Hemorragia ocular, edema periorbital, prurito ocular, conjuntivitis, sequedad ocular (incluyendo xeroftalmia).
Poco Frecuentes	Déficit de la visión, visión borrosa, disminución de la agudeza visual, edema palpebral, fotopsia, hiperemia (escleral, conjuntival, ocular) irritación ocular hemorragia conjuntival.
Frecuencia desconocida	Papiledema, diplopía, fotofobia, hinchazón ocular, blefaritis, dolor ocular, coriorretinopatía, conjuntivitis alérgica, enfermedad de la superficie ocular.
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes	Vértigo.
Frecuencia desconocida	Deficiencia auditiva, dolor de oídos, tinnitus.
Trastornos cardíacos	
Frecuentes	Angina de pecho, arritmia (incluye bloqueo auriculoventricular, aleteo cardíaco, extrasístoles, fibrilación auricular, taquicardia, bradicardia), palpitaciones, prolongación del intervalo electrocardiográfico QT, insuficiencia cardiaca*.
Poco frecuentes	Infarto de miocardio, enfermedad coronaria arterial, murmullo cardiaco, derrame pericárdico, cianosis.
Frecuencia desconocida	Disminución ventricular, pericarditis, disminución de la fracción de eyección.
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Hipertensión, sofocos, estenosis arterial periférica.
Poco frecuentes	Crisis hipertensiva, enfermedad arterial oclusiva periférica, claudicación intermitente, estenosis arterial de las extremidades, hematoma, arteriosclerosis.
Frecuencia desconocida	Shock hemorrágico, hipotensión, trombosis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	Disnea, disnea de esfuerzo, epitaxis, tos, disfonía.
Poco frecuentes	Edema pulmonar, derrame pleural, neumopatía intersticial, dolor pleurítico, pleuresía, dolor faringolaríngeo, irritación de garganta.
Frecuencia desconocida	Hipertensión pulmonar, sibilancias, dolor orofaríngeo.
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Pancreatitis, molestias abdominales, distensión abdominal, dispepsia, disgeusia, flatulencia.
Poco frecuentes	Hemorragia gastrointestinal, melena, úlceras bucales, reflujo gastroesofágico, estomatitis, dolor esofágico, xerostomía, gastritis, sensibilidad dental.
Frecuencia desconocida	Ulcera gastrointestinal con perforación, hemorragia retroperitoneal, hematemesis, úlcera gástrica, esofagitis ulcerosa, sub íleo, enterocolitis, hemorroides, hernia hiatal, hemorragia rectal, gingivitis.
Trastornos hepatobiliares	
Muy frecuente	Hiperbilirrubinemia.
Frecuente	Alteración de la función hepática.
Poco frecuente	Hepatotoxicidad, hepatitis tóxica, ictericia.
Frecuencia desconocida	Colestasis, hepatomegalia.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Sudores nocturnos, eccema, urticaria, hiperhidrosis, contusiones, acné, dermatitis (incluyendo alérgica y acneiforme).
Poco frecuentes	Exantema exfoliativo, erupciones medicamentosas, dolor de la piel, equimosis, tumefacción facial.
Frecuencia desconocida	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, hiperkeratosis.
Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo	
Frecuentes	Dolor torácico osteomuscular, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor osteomuscular, debilidad muscular dolor en flanco.
Poco frecuentes	Rigidez osteomuscular, tumefacción articular.
Frecuencia desconocida	Artritis.
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	Polaquiuria, insuficiencia renal*
Poco frecuentes	Disuria, urgencia miccional, nicturia.
Frecuencia desconocida	Hematuria, incontinencia urinaria, cromaturia.
Trastornos del aparato reproductor y mamarios	
Poco frecuentes	Mastodinia, ginecomastia, disfunción eréctil.
Frecuencia desconocida	Induración mamaria, menorragia, tumefacción del pezón.
Trastornos generales y en el sitio de la administración	
Frecuentes	Fiebre, dolor torácico (incluyendo dolor de pecho no cardíaco), dolor/molestias torácicas, malestar.
Poco frecuentes	Edema facial, edema gravitatorio, enfermedad de tipo gripal, escalofríos, sensación de cambios en la temperatura corporal (incluyendo sensación de calor y frío).
Frecuencia desconocida	Edema localizado.
Exámenes complementarios	
Muy frecuentes	Incremento de la alanina transferasa, incremento del 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).
Frecuentes	Disminución de la hemoglobina, elevación de la amilasa sanguínea, elevación de la γ-glutamiltransferasa, elevación de la creatinina fosfoquinasa sanguínea, incremento de la fosfatasa alcalina en sangre, incremento de la insulina en sangre, disminución de peso, aumento de peso, disminución de las globulinas.
Poco frecuentes	Elevación de la lactato-deshidrogenasa sanguínea, elevación de la urea sanguínea, elevación de glucosa en sangre.
Frecuencia desconocida	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.

*Frecuencia estimada basada en datos de un estudio retrospectivo no intervencionista en pacientes adultos con LMC resistente o intolerante a Imatinib en fase crónica con un periodo de observación de dos años (n=507)

Alteraciones de las pruebas de laboratorio
En la Tabla 5 se presentan las alteraciones clínicamente importantes o graves de los valores en pacientes adultos de las pruebas hematológicas o bioquímicas habituales.

Tabla 5: Alteraciones de las pruebas de laboratorio de grado 3 o 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 LINOTAX® 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 publicado, con 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 publicado, con pacientes con LMC Ph+ en FC en tratamiento con cápsulas duras de 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)
Muerte súbita
Se han notificado casos poco frecuentes (0,1 a 1,0%) de muerte súbita en los ensayos clínicos de Nilotinib cápsulas duras y/o programas de uso compasivo en pacientes con LMC resistente o intolerante a Imatinib en fase crónica o fase acelerado con antecedentes médicos de enfermedad cardíaca o factores de riesgo cardiaco significativos.

Reactivación de Hepatitis B
Se ha informado de reactivación de la hepatitis B en asociación con inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. Algunos casos resultaron en insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que condujo a un trasplante de hígado o un desenlace fatal.

Experiencia post-marketing
Las siguientes reacciones adversas han derivado de experiencia post-marketing de Nilotinib cápsulas duras 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.
Muy frecuente: Se ha documentado retraso del crecimiento en pacientes pediátricos tratados con Nilotinib.
Raras: Se han notificado casos de síndrome de lisis tumoral en pacientes tratados con Nilotinib.
Frecuencia desconocida: Se han notificado casos de parálisis facial en pacientes tratados con Nilotinib.

Población pediátrica
La seguridad de Nilotinib en pacientes pediátricos (de 2 a <18 años) con LMC Ph+ en FC (n=69) se investigó en dos estudios. 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 hiperbilirrubinemia (grado 3 o 4: 13,0%) y el Aumento de las Transaminasas (AST de grado 3 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 "POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION").

Retraso del crecimiento en pacientes pediátrico
En un estudio pediátrico publicado 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 LINOTAX® (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO" y "PRECAUCIONES").

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.
"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"

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
Propiedades farmacodinámicas
Mecanismo de Acción
Nilotinib 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 sobrevida.
Farmacodinamia (FD)
Nilotinib 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 6).

Tabla 6: Perfil quinásico de Nilotinib (fosforilación CI50 nM)

BCR-ABL	PDGFR	KIT
20	69	210

Propiedades farmacocinéticas
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_{max}) 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 "POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION", "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, estima a partir de la farmacocinética tras dosis múltiples administradas a diario, fue de 17 horas aproximadamente. La farmcocinética de Nilotinib presentó una variabilidad interindividual entre moderada y grande (%CV: 33 % - 43%).
Linealidad y no linealidad
La exposición a Nilotinib en el estado de equilibrio depende de la dosis, pero a partir de 400 mg una 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 dos veces al día fue un 35% mayor que con la de 800 mg una vez al día. La exposición sistémica (ABC) a Nilotinib en el estado de equilibrio con dosis de 400 mg dos veces al día fue aproximadamente un 13,4% mayor que con 300 mg dos veces al día. Las concentraciones 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 dos veces al día que con 300 mg dos veces al día. No se observó un incremento significativo de la exposición a Nilotinib cuando se aumentó la dosis de 400 mg dos veces al día a 600 mg dos 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 200 mg.

Poblaciones especiales
Población pediátrica
Después de la administración de 230 mg/m^2 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.

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD
Nilotinib ha sido objeto de estudios de seguridad farmacológica, de toxicidad dosis repetidas, de genotoxicidad, de toxicidad en la reproducción (ver "FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA"), de fototoxicidad y carcinogenicidad en ratas y ratones.
Seguridad farmacológica y Toxicidad a dosis repetida
Nilotinib no afectó ni al Sistema Nervioso Central (SNC) ni a las funciones respiratorias. Los estudios de toxicidad cardíaca *in vitro* evidenciaron una señal preclínica de prolongación del intervalo QT. No se observaron efectos sobre las determinaciones del Electrocardiograma (ECG) en los perros o monos expuestos al fármaco por un período de hasta 39 semanas, ni en un estudio especial de telemetría realizados en perros.
Los estudios de toxicidad con dosis repetidas de hasta 4 semanas de duración en perros y de hasta 9 meses de duración en macacos revelaron que el hígado es el órgano más afectado por Nilotinib. Entre las anomalías observadas cabe citar una mayor actividad de la alanina-aminotransferasa y la fosfatasa alcalina y signos histopatológicos (principalmente hiperplasia o hipertrofia de las células sinusoides o células de Kupffer, hiperplasia de los canales biliares y fibrosis periportal). En general, las anomalías bioquímicas remitieron por completo al cabo de un período de recuperación de 4 semanas, pero las histológicas solo revirtieron parcialmente. Las exposiciones a las dosis mínimas que se asociaron afectación hepática fueron menores que las que se observaron en los seres humanos con 800 mg/día. En ratones o ratas tratados durante un máximo de 26 semanas solo se observaron anomalías hepáticas sin importancia. En ratas, perros y monos se observaron aumentos mayoritariamente reversibles en las concentraciones de colesterol.
Carcinogenicidad y mutagenicidad
Estudios de genotoxicidad realizados en sistemas bacterianos *in vitro* y en sistemas de células de mamíferos *in vivo* e *in vitro*, con y sin activación metabólica, no revelaron evidencia alguna de potencial mutagénico de Nilotinib. En el estudio de carcinogenia de 2 años de duración realizado en ratas, no hubo indicios de carcinogenia tras la administración de Nilotinib en dosis de 5, 15 y 40 mg/kg/día. En lo que respecta a ABC, las exposiciones alcanzadas con la dosis máxima eran unas dos a tres veces mayores que la exposición humana diaria alcanzada en el estado de equilibrio (medida según el ABC) con la dosis de 800 mg/día de Nilotinib. El órgano más afectado por lesiones no neoplásicas fue el útero (dilatación, ectasia vascular, hiperplasia de las células endoteliales, inflamación y/o hiperplasia epitelial).
En el estudio de carcinogenia en ratones Tg.rasH2, de 26 semanas de duración, en el cual se administró Nilotinib en dosis de 30,100 y 300 mg/kg/día, fueron detectados papilomas/carcinomas cutáneos con la dosis de 300 mg/kg, que representa una exposición (medida según ABC) entre 30 y 40 veces mayor que la alcanzada en seres humanos con la dosis máxima autorizada de 800 mg/día (administrada en tomas de 400 mg dos veces al día). En el caso de las lesiones cutáneas neoplásicas, la dosis (máxima) Sin Efecto Adverso Observado (NOAEL) era de 100 mg/kg/día, que representa una exposición entre 10 y 20 veces mayor, aproximadamente, que la registrada en seres humanos con la dosis máxima autorizada de 800 mg/día (administrada en tomas de 400 mg dos veces al día). Los órganos más afectados por lesiones no neoplásicas fueron la piel, (hiperplasia, epidérmica), los dientes en crecimiento (degeneración o atrofia del esmalte de los incisivos superiores e inflamación de encías o del epitelio odontogénico de los incisivos) y el timo (mayor incidencia o severidad de la disminución del número de linfocitos).
Estudios en animales jóvenes
En un estudio sobre desarrollo juvenil, se administró Nilotinib por sonda esofágica (gavage) a ratas jóvenes desde el final de la primera semana de vida hasta la edad adulta joven (70 días después del parto) en dosis de 2; 6 y 20 mg/kg/día. Sólo se observaron efectos con la dosis de 20 mg/kg/día y consistieron en descensos de parámetros de peso corporal y del consumo de alimento que revirtieron al suspender la administración. Se consideró que la mayor dosis que no produjo efectos evidentes en ratas jóvenes era de 6 mg/kg/día. En conjunto, la toxicidad en ratas jóvenes era similar a la observada en ratas adultas.
Fototoxicidad
Nilotinib absorbe la luz en el espectro UVB y UVA, se distribuye en la piel y presenta potencial fototóxico *in vitro*. Sin embargo, no se ha observado cause fototoxicidad *in vivo*.
Por consiguiente, el riesgo de que Nilotinib cause fotosensibilización en los pacientes es muy bajo.

SOBREDOSIS
Se han reportado casos aislados de sobredosificación intencional con Nilotinib, en los que fue ingerido un número no determinado de cápsulas en combinación con alcohol y otras drogas. Los eventos incluyeron neutropenia, vómitos y somnolencia. No se reportan 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 a los centros de Toxicología:
-Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247
-Hospital Posadas: (011) 4658-7777 / 4654-6648
Línea Gratuita Nacional: 0-800-333-0160

PRESENTACIONES
LINOTAX® 50 mg: Envase de 120 cápsulas, que contiene 3 estuches de 40 cápsulas duras color azul y blanco.
LINOTAX® 150 mg: Envase de 120 cápsulas, que contiene 3 estuches de 40 cápsulas duras de color escarlata.
LINOTAX® 200 mg: Envase de 120 cápsulas, que contiene 3 estuches de 40 cápsulas duras de color amarillo.

Conservación
Conservar a temperatura ambiente no mayor a 30°C, en su envase original.
TODO MEDICAMENTO DEBE CONSERVARSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N° 59.924
"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica"

Elaborado en: **Laboratorio Varifarma S.A.**
Ernesto de las Carreras 2469, Béccar (B1643AVK), Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: Silvina Gosis, Farmacéutica.
Última revisión: Diciembre 2021.

VARIFARMA

512-000-199 - V1-OCT23