Cada cápsula dura de LINOTAX® 150 mg contiene: Lactosa monohidrato Crospovidona Poloxamero Dióxido de silicio coloidal Estearato de magnesio Colorante Rojo Carmoisina (CI 14720) Colorante Azul brillante, laca alumínica (CI 42090) Colorante Dióxido de titanio (CI77891)

*equivalente a NILOTINIB CLORHIDRATO MONOHIDRATO 165,45 mg Cada cápsula dura de LINOTAX® 200 mg contiene: Lactosa monohidrato Crospovidona Poloxamero Dióxido de silicio coloidal Estearato de magnesio Colorante Amarillo de Quinolina (CI 47005)

200.000 ma

156,100 mg 15,916 mg 3,184 mg 2,100 mg 2,100 mg 0,11640 mg 0,00291 mg

gelatina
equivalente a NILOTINIB CLORHIDRATO MONOHIDRATO 220,6 mg ACCIÓN TERAPÉUTICA acoterapéutico: Antineoplásico, inhibidor de la proteína tirosina-guinasa. Código ATC: L01EA03.

Colorante Amarillo ocaso (CI 15985) Colorante Dióxido de titanio (CI 77891)

INDICACIONES INDICACIONES
Nilotinib está indicado para:

•Tratamiento de nuevo diagnóstico de pacientes adultos y pediátricos con Leucemia Mieloide Crónica positiva para Cromosoma Filadelfía (LMC Ph+) en la fase Crónica (FC).

•Tratamiento de pacientes adultos con Leucemia Mieloide Crónica positiva para Cromosoma Filadelfía (LMC Ph+) en las Fases Crónica (FC) y Acelerada (FA), en caso de resistencia o intolerancia a un tratamiento previo, incluido imatinib. No se dispone de datos de eficacia en pacientes con LMC en crisis blástica.

•Tratamiento de pacientes pediátricos con Leucemia Mieloide Crónica, Cromosoma Filadelfía Positivo (LMC Ph+) en la Fase Crónica (FC) con resistencia o intolerancia a tratamientos previos incluyendo Imatinib.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN Posología
Nilotinib 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). El tratamiento debe prolongarse mientras se observe beneficio o hasta toxicidad inaceptable. Si el paciente olvida una dosis, no se debe tomar una dosis adicional, sino esperar a la siguiente dosis, según

la pauta establecida.

Posología en pacientes adultos con LMC cromosoma Filadelfia positivo

La dosis recomendada de Nilotinib es de 300 mg dos veces al día (ver "Propiedades farmacocinéticas") en pacientes con LMC de nuevo diagnóstico en fase crónica y 400 mg dos veces al día en pacientes con LMC en fase crónica o fase acelerada con resistencia o intolerancia al tratamiento previo. fase crónica o fase acelerada con resistencia o intolerancia al tratamiento previo.

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 Nilotinib 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 Nilotinib debe ser realizada por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con LMC (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO" y, "PRECAUCIONES"). "PRÉCAUCIONES").

Los pacientes elegibles para discontinuar el tratamiento con Nilotinib deben ser monitoreados para niveles de transcriptos de BCR-ABL y del hemograma completo 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. (El) con una sensibilidad de al menos RM 4.5

Respuesta Molecular (RM) de acuerdo a la Escala Internacional. (EI) con una sensibilidad de al menos RM 4.5 (BCR-ABL/ABL ≤ 0,0032% EI). Para los pacientes que dejen de presentar una RM 4.0 (RM4 = BCR-ABL/ABL ≤ 0,01% EI) pero no la Respuesta Molecular Mayor (RMM) (RMM = BCR-ABL/ABL ≤ 0,1% EI) durante la fase libre de tratamiento, se deben monitorear los niveles de transcriptos de BCR-ABL cada 2 semanas hata 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 moitroreo 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 respuesta. La terapia de Nilotinib 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 Nilotinib deben ser monitoreados mensualmente para los niveles de transcriptos de BCR-ABL hasta que se reestablezca la RMM y posteriormente, cada 12 semanas (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO" "PRECAUCIONES"). Posología en pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica que han logrado una respuesta molecular pronunciada y sostenida durante por lo menos 3 años si se ha logrado una respuesta molecular pronunciada y postenida direarse la discontinuación de tratamiento en el tratamiento de pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que hayan recibido Nilotinib deben como mínimo inmediatamente antes de discontinuación de pacientes con LMC PH+ en fase crónica que hayan recibido Nilotinib deben 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 Nilotinib deben ser monitoreados para los Respuesta Molecular (RM) de a (BCR-ABL/ABL ≤0,0032% EI).

con LMC (ver "ADVERTENCIAS Y PHECAUCIONES ESPECIALES DE USO" Y "PHECAUCIONES. Los pacientes elegibles para la discontinuación del tratamiento con Nilotinib deben ser monitoreados para los niveles de transcriptos de BCR-ABL y del hemograma completo 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 DM 4.5 (COR ABI (ABI CO 2003/9). nos inveres de respuesta influeduar de accertor à la escara internacional (±1) con una serisibilitad de al merios RM 4.5 (BCR-ABL/ABL ≤ 0,0032% EI). Los pacientes con pérdida confirmada de RM 4.0 (RM4 = BCR-ABL/ABL≤ 0,01% EI) durante la etapa libre de tratamiento (dos determinaciones sucesivas separadas por al menos 4 semanas que muestren pérdida de RM Los pacientes con perdida confirmada de HM 4.0 (HMM = BCH-ABL/ABL ≤ 0,01% El) durante la etapa libre de tratamiento (dos determinaciones sucesivas separadas por al menos 4 semanas que muestren pérdida de RM 4.0) o con pérdida de RMM (RMM = BCR-ABL/ABL ≤ 0,1% El) deben reanudar el tratamiento dentro de las 4 semanas siguientes al momento en que se establece que ocurrió la pérdida de la respuesta. La terapia con Nilotinib debe reiniciarse con una dosis de 300 mg o 400 mg dos veces al día. Los pacientes que reinician el tratamiento con Nilotinib deben ser monitoreados mensualmente para niveles de transcriptos de BCR-ABL hasta que se reestablezcan la RMM o la RM 4.0 anteriores y posteriormente, cada 12 semanas (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO" y "PRECAUCIONES").

"ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO" y "PRECAUCIONES").
Posolog áe en los pacientes pediátricos con LMC Ph+

En los pacientes pediátricos, la dosis se determina caso por caso según la superficie corporal (mg/m²). La dosis recomendada de Nilotinib 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 1). Para obtener la dosis deseada pueden combinarse cápsulas duras de Nilotinib de diferentes concentraciones.
No hay experiencia en el tratamiento de pacientes menores de 2 años. No existen datos de pacientes pediátricos de nuevo diagnóstico menores de 10 años de edad y hay pocos datos de pacientes pediátricos menores de 6 años de edad resistentes o intolerantes a imatinib. Tabla 1: Esquema de dosificación pediátrico para la administración de 230 mg/m² de Nilotinib dos

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

Puede ser necesario suspender transitoriamente la administración o reducir la dosis de Nilotinib en caso de toxicidad hematológica (neutropenia, trombocitopenia) no relacionadas con la leucemia de base (ver Tabla 2).

o intolerantes, tratados con 400 mg dos veces al día		con la dosis previà cuando el RAN sea >1x10º/L o el recuento de plaquetas >50x10º/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	Suspenda Nilotinib y vigile el hemograma. Reanude en un plazo de 2 semanas con la dosis previa cuando el RAM sea -1,0xt10 ¹ /L. o el recuento de plaquetas >20x10 ¹ /L. Si las cifras del hemograma permanecen bajas, puede ser necesario reducir la dosis :400 mg una vez al día.
Pacientes pediátricos con: - LMC en FC de reciente diagnóstico, tratada con 230 mg/m² dos veces al día LMC en FC en pacientes resistentes o intolerantes, tratados con 230 mg/m² dos veces al día.	RAN* <1x10°/L y/o recuento de plaquetas <50x10°/L	Suspenda Nilotinib y vigile el hernograma. Reanude en un plazo de 2 semanas con la dosis previa cuando el RAN sea -1,5x10º/L. Si las cifras del hernograma permanecen bajas, puede ser necesario reducir la dosis r Si las cifras del hernograma permanecen bajas, puede ser necesario reducir la dosis r Si puede ser necesario reducir la dosis r Si a pesar de la reducción de dosis se mantiene el problema, interrumpir el tratamiento.

En caso de toxicidad no hematológica moderada o severa clínicamente significativa, se debe suspender la administración de Nilotínib, 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 a Imatinib) 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), el tratamiento debe ser discontinuado.

Si fuera adecuado clínicamente, se debe intentar volver a aumentar la dosis a 300 mg (LMC en FC de reciente diagnóstico) o 400 mg (LMC en FC o en FA en pacientes resistentes o intolerantes a Imatinib) dos veces al día en pacientes adultos o a 230 mg/m² dos veces al día si se trata de pacientes adultos o a 230 mg/m² dos veces al día si se trata de pacientes adultos os edebe reducir la dosis a 400 mg una vez al día o bien la suspensión del tratamiento. 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 ses 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 con liente puede reanudarse con 230 mg/m² una vez al día. Si la dosis anterior era de 230 mg/m² una vez al día con lienterumpir 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. Si la dosis anterior era de 230 mg/m² una vez al día. Si la dosis anterior era de 230 mg/m² una vez al día. Si la dosis anterior era de 230 mg/m² una vez al día

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios clínicos en pacientes con insuficiencia renal. Puesto que Nilotinib y sus metabolitos no son excretados por vía renal, no cabe esperar una reducción en el aclaramiento 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 sario proceder a ajustes de dosis en los pacientes con disfunción hepática, pero hay que ser prudentes a ra de administrarles el tratamiento (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO" y

Trastornos cardíacos Trastornos cardiacos

No se admitieron en los ensayos clínicos pacientes con cardiopatías no controladas o importantes tales como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina inestable o bradicardia clínicamente Infarto de milocardio reciente, insuricericia cardiaca congestiva, angina infestacia o bradiciona cominariamento significaciava.

Se debe tener precaución en los pacientes con anomalías cardíacas importantes (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO") "PRECAUCIONES").

Se han notificado aumentos en los niveles de colesterol plasmático total con el tratamiento con nilotínib (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO"). Se debe determinar el perfil lipídico antes de iniciar el tratamiento con nilotínib, evaluar en el mes 3 y 6 después de iniciar el tratamiento y al menos anualmente durante el tratamiento crónico.

Se han notificado aumentos en los niveles de glucosa en sangre con el tratamiento con nilotínib (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO"). Se deben evaluar los niveles de glucosa en sangre antes de iniciar el tratamiento con nilotínib y monitorizar durante el tratamiento.

Pacientes pediátricos
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. No existen datos
de pacientes pediátricos de nuevo diagnóstico por debajo de 10 años y hay pocos datos de pacientes
pediátricos de menos de 6 años con resistencia o intolerancia a imatinib.

Pacientes de edad avanzada línicos, aproximadamente el 12% y el 30% de los sujetos (LMC en FC recién diagnosticada y LMC en FC o en FA en pacientes resistentes o intolerantes a Imatinib) 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

Forma de administración

Nilotinib 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 compota de manzana (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 éste (ver "Propiedades farmacocinéticas"). CONTRAINDICACIONES

Nilotinib 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 apartecen 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 median 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 de
forma dependiente de la concentración, medida por el intervalo QT del ECG en pacientes adultos y pediátricos
En un estudio de Fase III publicado, realizado en pacientes con LMC en FC recién diagnosticada, la variación
del intervalo QTCF medio en estado de equilibrio con respecto al valor inicial fue de mese que le grupo tratado
con 300 mg de Nilotinib dos veces al día. Con la dosis recomendada de 300 mg dos veces al día ningún de Pointes). En el estudio Fase II publicado, con pacientes con LCM en FC o FA, resistentes o intolerantes a Imatinib y En el estudio Page la publicado, con paderlles con Love en Ford PA, l'estatelles o inicipantes a imamin y tratados con Nilotinib 400 mg dos veces al día, la variación de intervalo QTcF medio en el estado de equilibrio con respecto a la cifra inicial fue de 5 mseg para los pacientes con LMC en FC y de 8 mseg para los pacientes con LMC en FA. Se observó un QTcF>500 mseg en < 1% de estos pacientes. No se observaron episodios de extracedo de Paintese, en los opservaron episodios de extracedo de Paintese, en los opservaron el proposaron en los opservaron en los opservarons de la constante «Torsade de Pointes» en los ensayos clínicos. 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 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 Nilotinib se administra lamente con alimentos o con inhibidores potentes del CYP3A4 o con medicamentos capaces de dicho intervalo (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO", prolongar dicho intervalo (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO", "PRECAUCIONES" y "Efectos de la ingesta de alimentos").

PRECAUCIONES" y "Efectos de la ingesta de alimentos").

Intervalo (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES" ESPECIALES DE USO", "PRECAUCIONES" y "Efectos de la ingesta de alimentos").

Prescauciones de intervalo (a presenta puede exponer a los pacientes a un riesgo mortal y que estos desarrollen prolongación del intervalo (a resultado en los pacientes que presentan una prolongación del intervalo (a resultado en los pacientes que presentan una prolongación del intervalo (a resultado en los pacientes que presentan una prolongación del intervalo (a resultado en la resu son muy propensos a presentaria, como son aquellos:

-Con prolongación de QT largo congénita.

-Con cardiopatías no controladas o importantes tales como infarto de miocardio reciente, insuficiencia -Con cardiopatias no controladas o importantes tales como mano de milocardio reciente, manifolación cardíaca congestiva, angina inestable o bradicardia clínicamente significativa.
-En tratamiento con fármacos antiarrítmicos u otras sustancias que puedan provocar una prolongación del

enda un control cuidado del efecto sobre el intervalo QTc v realizar un ECG basal antes de iniciar el tratamiento con Nilotinib y según esté clínicamente indicado. La hipopotasemia o hipomagnesemia deberán corregirse antes de la administración de Nilotinib y deberán controlarse periódicamente durante el tratamiento En los ensavos clínicos, se han notificado casos noco frecuentes de muerte súbita (de 0.1% al 1%) en

En los ensayos clínicos, se nan notificado casos poco frecuentes de muerte subita (de 0,1% al 1%) en pacientes con LMC en FC o FA resistentes o intolerantes a l matinib y tratados con cápsulas de Nilotinib, que tenía antecedentes personales de cardiopatía o factores de riesgo cardíaco importantes. Con frecuencia esos pacientes padecían otras co-morbilidades además del proceso maligno de fondo así cómo medicamentos concomitantes. Las anomalías de la re-polarización ventricular pueden haber sido factores contribuyentes. En una publicación de un estudio de Fase III realizado en pacientes con LMC en FC recién diagnosticada no hubo Eventos cardiovasculares

Eventos cardiovasculares
Se han notificado eventos cardiovasculares tanto en un ensayo aleatorizado de Fase III con Nilotinib en pacientes recientemente diagnosticados con LMC y se observaron en informes poscomercialización. 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 enfermedad arterial oclusiva peníférica (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 sintomas 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 Nilotinib de acuerdo a los lineamientos estándares. Se debe prescribir el tratamiento apropiado para controlar los factores de riesgo cardiovasculares (ver "POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION" para instrucciones sobre el control de toxicidades no hematológicas).

Retención de Líquidos y edema
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 informes poscomicialización se observaron 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" para instrucciones sobre el control de toxicidades no hematológicas).

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. En algunos casos se produjo 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. 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 con Septadores 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 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 BCR-ABL, evaluar el grado de respuesta molecular y determinar la posible pérdida de la respuesta molecular después de la discontinuación del tratamiento con Nilotinib.

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 monitorio 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 (BCR-ABL/ABL ≤ 0,0032% El). 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) (RMM = BCR-ABL/ABL ≤ 0,1% El) en pacientes con LMC que recibieron Nilotinib como primera o segunda línea de tratamiento, o la pérdida confirmada de RM 4.0 (dos determinaciones sucesivas efectuadas dejando transcurrir al menos 4 semanas entre ambas mostrando una pérdida de RM4 (RM4 = BCR-ABL/ABL ≤ 0,01% El)) en pacientes con LMC que recibieron nilotinib como segunda línea de tratamiento desencadenará la reanudación del tratamiento en la vertamiento desencadenará la reanudación del tratamiento en la vertamienta el atapa libre de tratamiento y aún no se disponen de datos a largo plazo. Por ello, se requiere un monitoreo frecuente de las concentraciones de niveles de transcriptos BCR-ABL y del hemograma completo para detectar la

PRECAUCIONES

Poblaciones especiales
Pacientes pediátricos
Se han observado anomalías de leves a moderadas en las analíticas de elevaciones transitorias de aminotransferasas y de la bilirrubina total en niños, con una frecuencia mayor que en adultos, lo que indica que hay mayor riesgo de hepatotoxicidad en la población pediátrica (ver Reacciones Adversas). La función hepática (niveles de bilirrubina y de transaminasas hepáticas) debe ser controlada mensualmente o bien, como esté clínicamente indicado. Las elevaciones de bilirrubina y de transaminasas hepáticas se pueden manejar bien interrumpiendo temporalmente Nilotinib, bien reduciendo la dosis o bien, suspendiendo el tratamiento con Nilotinib (ver "POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION"). En un estudio de LMC en población pediátrica, se ha notificado retraso en el crecimiento en los pacientes en tratamiento con Nilotinib (ver Reacciones Adversas). Se recomienda hacer un seguimiento estrecho del crecimiento de los pacientes pediátricos en tratamiento con Nilotinib.

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 del colesterol total, sin embargo, no se observaron 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 Nilotinib, 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 (agente hipolipemiante) 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 Nilotinib y monitoreado a lo largo del tratamiento según esté indicado desde el punto de vista clínico (ver "POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION"). Si los republidades de los apálicis indican que es necesario instaurar un tratamiento, el médico deberá atenerse a las 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 Nilotinib con inhibidores potentes del CYP3A4 (incluyendo, aunque no de manera exclusiva, ketoconazol, citraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, ritonavir). Si fuera necesario administrar un tratamiento con dichos fármacos, se recomienda suspender el tratamiento con Nilotinib (ver "Interacciones"). Si no fuera posible interrumpir momentáneamente el tratamiento con Nilotinib, 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 Nilotinib con inductores potentes del CYP3A4 (p.ej. fenitoina, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital y hierba de San Juan) probablemente reduzca la exposición a Nilotinib de forma clínicamente significativa. Así pues, en los pacientes tratados con Nilotinib, 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. Nilotinib 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. Para pacientes que no puedan tragar las cápsulas duras, el contenido de cada cápsula dura puede dispersarse en una cucharadita de compota de manzana y debe tomarse inmediatamente. No debe utilizarse más de una cucharadita de compota de manzana ni otro alimento aparte de la compota de manzana (ver "Propiedades farmacocinéticas").

PRECAUCIONES Insuficiencia hepática
La insuficiencia hepática
La insuficiencia hepática
La insuficiencia hepática ejerce un efecto limitado en la farmacocinética de Nilotinib. La administración de dosis únicas de 200 mg de Nilotinib produjo, respectivamente, aumentos del AUC de 35%, el 35% y el 19% en individuos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con un grupo de sujetos cuya función hepática era normal. La C_{ma} 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 Alanina-aminotransferasa (ALT) y/o Aspartato-Aminotransferasa (AST) que fueran más de 2,5 veces mayores (o más de 5 veces mayores (o más de 5 veces mayores (o más de 5) veces mayores que el límite superior del intervalo normal de valores, y/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. Por lo tanto, los pacientes con insuficiencia hepática podrían presentar un aumento de la exposición a nilotinib y se recomienda cautela (ver "POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION" y "Recomendaciones de vigilancia y ajuste de la dosis").

Lipasa serica
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").

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

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

Lacrosa Las cápsulas duras de Nilotinib contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción
Nilotinib se puede administrar en combinación con factores de crecimiento hematopoyético como
eritropoyetina o factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF), si está indicado clinicamente. Se
puede administrar con hidroxiurea o anagrelida si está clinicamente indicado.
Nilotinib se metaboliza principalmente en el hígado con CYP3A4, siendo 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.

eliminación ulterior de Nilotinib que ha ingresado en la circulación general.

Fármacos que pueden aumentar las concentraciones séricas de Nilotinib administrado en asociación con Imatinib (un sustrato de la proteína gp-P y CYP3A4), mostró un leve efecto inhibidor en dichas proteínas. Cuando ambos fármacos se administraron de forma simultánea, el AUC del Imatinib aumentó entre un 18% y un 39%, y la de Nilotinib, entre un 18% y un 40%. Es poco probable que estos cambios sean clínicamente importantes. 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, Ritonavír, Claritromicina y Telitromicina, entre otros) (ver "POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION" y "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO"). También podría esperarse un aumento en la exposición a Nilotinib con inhibidores moderados de CYP3A4. 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

La rifampicina, un inductor potente del CYP3A4 disminuye la C_{max} de Nilotinib un 64% y reduce el AUC de Nilotinib un 80%. No deben administrarse conjuntamente rifampicina y nilotinib. La administración concomitante de medicamentos inductores del CYP3A4 (p. ej., Fenitoína, Carbamazepina, Fenobarbital, 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 indución enzimática. inductor del CYP3A4 al paciente, se deben tener en cuenta las opciones terapéuticas de menor potencial de inducción enzimática. Nilotínib 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 Nilotínib disminuyó modestamente (27% de disminución en C_{ma} y 34% de disminución en AUC_{0-m}). Nilotínib 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 Nilotínib cuando se administró una dosis única de 400 mg de Nilotínib 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 Nilotínib. 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 Nilotínib no alteró tampoco la farmacocinética de Nilotínib. Por ello, si es necesario, un antiácido puede ser administrado aproximadamente 2 horas después de la dosis de Nilotínib.

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 Kí observados con el CYP2C9 (Ki=0,13 μM). Un estudio de interacción fármaco-fármaco de dosis única en voluntarios sanos con 25 mg de warfarina, un sustrato sensible a CYP2C9, y 800 mg de nilotinib, no dio como resultado ningún cambio en los parámetros farmacocinéticos o farmacodinámicos de la warfarina, medidos como tiempo de protrombina (PT) e índice normalizado internacional (INR). No existen datos en estado estacionario. Este estudio sugiere que una interacción fármaco-fármaco clínicamente significativa entre nilotinib y warfarina es menos probable hasta una

dosis de 25 mg de warfarina. Debido a la falta de datos en estado estacionario, se recomienda el control de los marcadores farmacodinámicos de la warfarina (INR o PT) tras el inicio del tratamiento con nilotinib (como mínimo durante las 2 primeras semanas).

En pacientes como LMC, Nilotinib administrado con 400 mg dos veces al día por 12 días incrementó la exposición sistémica (AUC y Cmst) de Midazolam oral (un sustrato de CYP3A4) en 2,6 y 2,0 veces respectivamente. Nilotinib es un inihibidor 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. Antiarrítmicos y otros fármacos que pueden prolongar el intervalo QT

Nilotinib debe utilizarse con precaución en pacientes que tintervalo QT
Nilotinib debe utilizarse con precaución en pacientes que tienen o pueden desarrollar una prolongación del intervalo QT, incluyendo aquellos pacientes en tratamiento con medicamentos antiarrítmicos como Amiodarona, Disopiramida, Procainamida, Quinidina y Sotalol y otros fármacos capaces de prolongar el intervalo QT como Cloroquina, Halofantrina, Claritromicina, Haloperidol, Metadona y Moxifloxacina (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

EERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA
Embarazo

Resumen del riesgo
No existen datos adecuados o estos son limitados sobre el uso de Nilotinib en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver Datos preclínicos sobre seguridad). Nilotinib no debería utilizarse durante el embarazo excepto si la situación clínica de la mujer requiere tratamiento con nilotinib. Si se utiliza durante el embarazo, excepto si la paciente acerca de los posibles riesgos para el feto.

Si una mujer que se encuentra en tratamiento con Nilotinib está considerando quedarse 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 Nilotinib durante el embarazo (ver "POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION").

Lactancia
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 Nilotinib y por dos semanas después de la última dosis, ya que no puede descartarse que existan riesgos para el peide recital/actente.

Anticoncepción
Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo altamente eficaz durante el tratamiento con Nilotinib y por dos semanas después de terminar el tratamiento. Los estudios en animales no mostraron un efecto sobre la fertilidad en ratas macho y hembras (ver Datos

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

REACCIONES ADVERSAS

REACCIONES ADVERSAS
Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de Nilotinib descripto a continuación, se basa en datos agrupados de 3.422 pacientes tratados con Nilotinib en 13 estudios clínicos en las indicaciones aprobadas de pacientes adultos y pediátricos con LMC Ph+ en FC recién diagnosticada (5 estudios clínicos con 2.414 pacientes), pacientes adultos con LMC Ph+ en FC y FA resistente o intolerante al tratamiento previo, incluido imatinib (6 estudios clínicos con 939 pacientes) y pacientes pediátricos con LMC Ph+ en FC, con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido imatinib (2 estudios clínicos con 69 pacientes). Estos datos agrupados representan 9.039,34 pacientes/años de exposición.

El perfil de seguridad de nilotinib es consistente en todas las indicaciones.

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia ≥ 15%) de los datos de seguridad agrupados fueron: erupción cutánea (26,4%), infección del tracto respiratorio superior (incluidas faringitis, nasofaringitis, rinitis) (24,8%), dolor de cabeza (21,9%), hiperbilirrubinemia (incluida: sangre, aumento de bilirrubina) (18,6%), artralgia (15,8%), fatiga (15,4%), náuseas (16,8%), prurito (16,7%) y trombocitopenia (16,4%).

Tabla de reacciones adversas
Las reacciones adversas de los estudios clínicos e informes posautorización (Tabla 3) se enumeran de acuerdo a la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Cada categoría de frecuencia se define según la siguiente convención: muy frecuentes (≥ 1/10, frecuentes (≥ 1/10,0 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/10.00 a < 1/100, raras (≥ 1/10.000 a < 1/10.000), muy raras (< 1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse acutivida les detec disposibles).

	ones
Muy frecuentes Frecuentes	Infecciones de las vías altas (incluyen faringitis, nasofaringitis y rinitis) Foliculitis, bronquitis, candidiasis (incluyendo la candidiasis oral), neumonía, gastroenteritis, infección
Poco frecuentes	del tracto urinario Infección por el virus del herpes, absceso anal, candidiasis (infección por cándida), furúnculo, sepsis,
Raras	absceso subcutáneo, tiña pedia Reactivación del virus de la hepatitis B
Neoplasias benignas, r	nalignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)
Poco frecuentes	Papiloma en la piel
Raras Trastornos de la sangr	Papiloma oral, paraproteinemia
Muy frecuentes	Anemia, trombocitopenia
Frecuentes	Leucopenia, leucocitosis, neutropenia, trombocitopenia Eosinofilia, neutropenia febril, pancitopenia, linfopenia
Poco frecuentes	Eosinofilla, neutropenia febril, pancitopenia, linfopenia
Trastornos del sistema Poco frecuentes	Hipersensibilidad.
Trastornos endócrinos	
Muy frecuentes	Retraso en el crecimiento Hipotiroidismo
Frecuentes	Hipotiroidismo Hipertiroidismo
Poco frecuentes Raras	Hiperaroidismo secundario, tiroiditis
Trastornos del metabo	lismo y de la nutrición
Frecuentes	Desequilibrio electrolitico (incluyendo hipomagnesemia, hiperpotasemia, hipopotasemia, hiporatemia, hiporatemia, hiperatemia, hiperatemia, hiperatemia, hiperatemia, hiperatemia, hipertipicemia, hipertipicemia, hipertipicemia, hipertipicemia, hiperatemia, hipotatemia, hiperatemia, hipotatemia, hiperatemia (incluyendo disminucion del fósforo en la sangre)
Poco frecuentes	Deshidratación, aumento del apetito, dislipidemia, hipoglucemia Alteraciones del apetito, síndrome de lisis tumoral
Raras Trastornos psiquiátrico	
Frecuentes	Depresión, insomnio, ansiedad
Poco frecuentes	Depresión, insomnio, ansiedad Amnesia, estado confusional, desorientación Disforia
Haras	Disforia
Trastornos del sistema Muy frecuentes	Dolor de cabeza
Frecuentes	Mareo, hipoestesia, parestesia, migraña
Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular, hemorragia intracraneal/cerebral, ictus isquémico, ataque isquémico transitorio, infarto cerebral, pérdida de conciencia (incluyendo sincope), temblor, trastomos en la atención, hiperestesia, disestesia, letargia, neuropatia periférica, síndrome de las piernas inquietas, parálisis facial
Raras	Estenosis de la arteria basilar, edema cerebral, neuritis óptica
Trastornos oculares Frecuentes	Conjuntivitia conveded couley (incluyanda yayaftalmia) iyritagián couley hinayamia (coaleyal
Frecuentes	Conjuntivitis, sequedad ocular (incluyendo xeroftalmia), irritación ocular, hiperemia (escleral, conjuntival, ocular), visión borrosa
Poco Frecuentes	Alteración visual, hemorragia conjuntival, reducción de la agudeza visual, edema palpebral, blefaritis, fotopsia, conjuntivitis alérgica, diplopía, hemorragia ocular, dolor ocular, prurito ocular, hinchazón en los ojos, enfermedad de la superficie ocular, edema periorbitario, fotofobia
Raras	Corioretinopatía, papiloedema
Trastornos del oído y o Frecuentes	Nétrino dolor de oído tinnitus
Poco Frecuentes	Vértigo, dolor de oído, tinnitus Trastornos de audición (hipoacusia)
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes	Angina de pecho, arritmia (incluyendo bloqueo atrioventricular, flutter cardiaco, extrasístoles ventriculares, taquicardia, fibrilación auricular, bradicardia), palpitaciones, QT prolongado en el electrocardiograma, enfermedad atreiral coronaria Infarto de miocardio, soplo cardiaco, derrame pericárdico, insuficiencia cardiaca, disfunción diastólica
1 000 11000011100	I bloqueo de rama izquierda, pericarditis
Raras	Cianosis, disminución de la fracción de eyección Disfunción ventricular
Frecuencia no conocida Trastornos vasculares	Distunction ventricular
Frecuentes	Hipertensión, sofocos, enfermedad arterial oclusiva periférica
Poco frecuentes	Crisis nipertensiva, ciaudicación intermitente, estenosis arterial periferica, nematoma, arterioscierosis, hipotensión, trombosis
Raras	
Trastornos respiratorio	Shock hemorrágico s, torácicos y mediastínicos
Trastornos respiratorio Muy frecuentes	Tos
Trastornos respiratorio Muy frecuentes Frecuentes	Tos Disnea, disnea por esfuerzo, epistaxis, dolor orofaríngeo Edema pulmonar, derrame pleural, enfermedad pulmonar intersticial, dolor pleural, pleuresía,
Trastornos respiratorio Muy frecuentes Frecuentes Poco frecuentes	Tos <u>Disnea, disnea por esfuerzo, epistaxis, dolor orofaringeo</u> <u>Edema pulmonar, derrame pleural, enfermedad pulmonar intersticial, dolor pleural, pleuresia, irritación de garganta, disfonia, hipertensión pulmonar, sibilancia</u>
Trastornos respiratorio Muy frecuentes Frecuentes Poco frecuentes Raras	Tos Disnea, disnea por esfuerzo, epistaxis, dolor orofaringeo Edema pulmonar, derrame pleural, enfermedad pulmonar intersticial, dolor pleural, pleuresía, irritación de garganta, disfonía, hipertensión pulmonar, sibilancia Dolor faringolaringeo
Trastornos respiratorio Muy frecuentes Frecuentes Poco frecuentes Raras Trastornos gastrointes Muy frecuentes	Tos Disnea, disnea por esfuerzo, epistaxis, dolor orofaringeo Edema pulmonar, derrame pleural, enfermedad pulmonar intersticial, dolor pleural, pleuresía, liritación de garganta, disfonia, hipertensión pulmonar, sibilancia Dolor faringolaringeo tinales Náuseas, dolor en la parte superior del abdomen, estrefilmiento, diarrea, vómitos
Trastornos respiratorio Muy frecuentes Frecuentes Poco frecuentes Raras Trastornos gastrointes Muy frecuentes	Tos Disnea, disnea por esfuerzo, epistaxis, dolor orofaringeo Edema pulmonar, derrame pleural, enfermedad pulmonar intersticial, dolor pleural, pleuresia, irritación de garganta, disfonia, hipertensión pulmonar, sibilancia Dolor faringolaringeo tinales Nauseas, dolor en la parte superior del abdomen, estreñimiento, diarrea, vómitos Pancreatitis, molestias abdominales, distensión abdominal, flatulencia, dolor abdominal, dispepsia,
Trastornos respiratorio Muy frecuentes Frecuentes Poco frecuentes Baras Trastornos gastrointes Muy frecuentes Frecuentes	Tos Disnea, disnea por esfuerzo, epistaxis, dolor orofaringeo Edema pulmonar, derrame pleural, enfermedad pulmonar intersticial, dolor pleural, pleuresia, irritación de garganta, disfonía, hipertensión pulmonar, sibilancia Dolor faringolaringeo tinales Nauseas, dolor en la parte superior del abdomen, estreñimiento, diarrea, vómitos Pancreatitis, molestias abdominales, distensión abdominal, flatulencia, dolor abdominal, dispepsia, gastritis, reflujo gastroesofágico, hemorroides, estomatitis Hemorragia gastrointestinal, melena, úlceras en la boca, dolor esofágico, boca seca, sensibilidad en los dientes (dientes con hiperestesia), disgeusia, enterocolitis, úlcera gástrica, gingivitis, hemia de
Trastornos respiratorios Muy frecuentes Frecuentes Poco frecuentes Raras Trastornos gastrointes Muy frecuentes Poco frecuentes	Tos Disnea, disnea por esfuerzo, epistaxis, dolor orofaringeo Edema pulmonar, derrame pleural, enfermedad pulmonar intersticial, dolor pleural, pleuresía, irritación de garganta, disfonía, hipertensión pulmonar, sibilancia Dolor faringolaringeo tinales Nauseas, dolor en la parte superior del abdomen, estreñimiento, diarrea, vómitos Nauseas, dolor en la parte superior del abdomen, estreñimiento, diarrea, vómitos Pancreatitis, molestias abdominales, distensión abdominal, flatulencia, dolor abdominal, dispepsia, qastritis, reflujo qastroesolágico, hemorroides, estomatitis Hemorragia gastrointestinal, melena, úlceras en la boca, dolor esofágico, boca seca, sensibilidad en los dientes (dientes con hiperestesia), disgeusia, enterocolitis, úlcera gástrica, gingivitis, hemia de hiato, hemorragia rectal Perforación de úlcera gastrointestinal, hematemesis, úlcera esofágica, esofágitis ulcerosa,
Trastornos respiratorio Muy frecuentes Frecuentes Precuentes Raras Trastornos gastrointes Muy frecuentes Precuentes Precuentes Precuentes Precuentes Raras Trastornos pastrointes Raras Trastornos pastrointes Raras	Tos Disnea, disnea por esfuerzo, epistaxis, dolor orofaringeo Edema pulmonar, derrame pleural, enfermedad pulmonar intersticial, dolor pleural, pleuresia, irritación de garganta, disfonia, hipertensión pulmonar, sibilancia Dolor faringolaringeo tinales Nauseas, dolor en la parte superior del abdomen, estreñimiento, diarrea, vómitos Pancreatitis, molestias abdominales, distensión abdominal, flatulencia, dolor abdominal, dispepsia, gastritis, reflujo gastroesolágico, hemorroides, estomatitis Hemorragia gastrointestinal, melena, ulceras en la boca, dolor esofágico, boca seca, sensibilidad en los dientes (dientes con hiperestesia), disgeusia, enterocolitis, úlcera gástrica, gingivitis, hemia de hiato, hemorragia rectal Perforación de úlcera gastrointestinal, hematemesis, úlcera esofágica, esofagitis ulcerosa, hemorragia retroperitoneal, subíleo
Trastornos respiratorio Muy frecuentes Frecuentes Precuentes Raras Trastornos gastrointes Muy frecuentes Precuentes Precuentes Raras Aras Trastornos gastrointes Raras Aras Trastornos hepatobilia Muy frecuentes	Tos Disnea, disnea por esfuerzo, epistaxis, dolor orofaringeo Edema pulmonar, derrame pleural, enfermedad pulmonar intersticial, dolor pleural, pleuresia, irritación de garganta, disfonia, hipertensión pulmonar, sibilancia Dolor faringolaringeo tinales Nauseas, dolor en la parte superior del abdomen, estrefimiento, diarrea, vómitos Pancreatitis, molestias abdominales, distensión abdominal, flatulencia, dolor abdominal, dispepsia, qastritis, reflujo qastroesofágico, hemorroides, estomatitis Hemorragia gastrointestinal, melena, diceras en la boca, dolor esofágico, boca seca, sensibilidad en los dientes (dientes con hiperestesia), disgeusia, enterocolitis, úlcera gástrica, gingivitis, hemia de hiato, hemorragia rectal. Perforación de úlcera gastrointestinal, hematemesis, úlcera esofágica, esofagitis ulcerosa, hemorragia retroperitoneal, subileo Tes
Trastornos respiratorio Muy frecuentes Frecuentes Precuentes Paras Trastornos gastrointes Muy frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Raras Trastornos hepatobilia Muy frecuentes Frecuentes Frecuentes Trastornos hepatobilia Muy frecuentes Frecuentes	Tos Disnea, disnea por esfuerzo, epistaxis, dolor orofaringeo Edema pulmonar, derrame pieural, enfermedad pulmonar intersticial, dolor pleural, pleuresía, irritación de garganta, disfonía, hipertensión pulmonar, sibilancia Dolor faringolaringeo timales Náuseas, dolor en la parte superior del abdomen, estrefilmiento, diarrea, vómitos Pancreatitis, molestias abdominales, distensión abdominal, flatulencia, dolor abdominal, dispepsia, qastritis, reflujo qastroesofágico, hemoriodes, estomatitis, Hemorragia gastrointestinal, melena, diceras en la boca, dolor esofágico, boca seca, sensibilidad en total de la companio de companio de la companio
Trastornos respiratorio Muy frecuentes Frecuentes Precuentes Raras Trastornos gastrointes Muy frecuentes Poco frecuentes Precuentes Raras Trastornos hepatobilia Muy frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes	Tos Disnea, disnea por esfuerzo, epistaxis, dolor orofaríngeo Edema pulmonar, derrame pleural, enfermedad pulmonar intersticial, dolor pleural, pleuresía, irritación de garganta, disfonía, hipertensión pulmonar, sibilancia Dolor faringolaringeo tinales Nauseas, dolor en la parte superior del abdomen, estreñimiento, diarrea, vómitos Pancreatitis, molestias abdominales, distensión abdominal, flatulencia, dolor abdominal, dispepsia, qastritis, reflujo qastroesofágico, hemorroides, estomatitis Hemorragia gastrointesitinal, melena, diceras en la boca, dolor esofágico, boca seca, sensibilidad en los dientes (dientes con hiperestesia), disgeusia, enterocolitis, úlcera gástrica, gingivitis, hemia de hiato, hemorragia rectal. Perforación de úlcera gastrointestinal, hematemesis, úlcera esofágica, esofagitis ulcerosa, hemorragia retroperitoneal, subileo res Hiperbilirrubinemia (incluyendo aumento de la bilirrubina en la sangre) Función hepática anormal Hepatotoxicidad, hepatitis tóxica, ictericia, colestasis, hepatomegalia
Trastornos respiratorios Muy frecuentes Frecuentes Precuentes Raras Trastornos gastrointes Muy frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Trastornos hepatobilia Muy frecuentes Frecuentes Trastornos hepatobilia Muy frecuentes Trastornos de la piel y Muy frecuentes Trastornos de la piel y Muy frecuentes	Tos Disnea, disnea por esfuerzo, epistaxis, dolor orofaringeo Edema pulmonar, derrame pleural, enfermedad pulmonar intersticial, dolor pleural, pleuresía, irritación de garganta, disfonía, hipertensión pulmonar, sibilancia Dolor faringolaringeo tinales Nauseas, dolor en la parte superior del abdomen, estrefimiento, diarrea, vómitos Pancreatitis, molestias abdominales, distensión abdominal, flatulencia, dolor abdominal, dispepsia, qastritis, reflujo qastroesofágico, hemorroides, estomatitis Hemorragia gastrointesitinal, melena, diceras en la boca, dolor esofágico, boca seca, sensibilidad en los dientes (dientes con hiperestesia), disgeusia, enterocolitis, úlcera gástrica, gingivitis, hemia de hiato, hemorragia rectal. Perforación de úlcera gastrointestinal, hematemesis, úlcera esofágica, esofagitis ulcerosa, hemorragia retroperitoneal, subileo res Hiperbilirrubinemia (incluyendo aumento de la bilirrubina en la sangre) Función hepática anormal Hepatotoxicidad, hepatitis tóxica, ictericia, colestasis, hepatomegalia del tejido subcutáneo
Trastornos respiratorios Muy frecuentes Frecuentes Precuentes Raras Trastornos gastrointes Muy frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Trastornos hepatobilia Muy frecuentes Frecuentes Trastornos hepatobilia Muy frecuentes Trastornos de la piel y Muy frecuentes Trastornos de la piel y Muy frecuentes	Tos Disnea, disnea por esfuerzo, epistaxis, dolor orofaringeo Edema pulmonar, derrame pieural, enfermedad pulmonar intersticial, dolor pleural, pleuresia, irritación de garganta, disfonia, hipertensión pulmonar, sibilancia Dolor faringolaringeo timales Náuseas, dolor en la parte superior del abdomen, estrefilmiento, diarrea, vómitos Pancreatitis, molestias abdominales, distensión abdominal, flatulencia, dolor abdominal, dispepsia, gastritis, reflujo gastroesolágico, hemorroides, estomatitis Hemorragia gastrointestinal, melena, ulceras en la boca, dolor esofágico, boca seca, sensibilidad en los dientes (dientes con hiperestesia), disgeusia, enterocolitis, úlcera gástrica, gingivitis, hemia de hiato, hemorragia retioera gastrointestinal, hematemesis, úlcera esofágica, esofagitis ulcerosa, hemorragia retioera plastrointestinal, hematemesis, úlcera esofágica, esofagitis ulcerosa, hemorragia retioerancia, subileo Eriperbilirrubinemia (incluvendo aumento de la bilirrubina en la sangre) Función hepática anormal Hepatotoxicidad, hepatitis tóxica, ictericia, colestasis, hepatomegalia de telido subcutáneo Erupción, prurito, alopecia Sudores nocturnos, eczema, urticaria, hiperhidrosis, contusión, acné, dermatitis (incluyendo
Trastornos respiratorios Muy frecuentes Frecuentes Precuentes Proco frecuentes Baras Trastornos gastrointes Muy frecuentes Precuentes Precuentes Precuentes Trastornos hepatobilia Muy frecuentes Frecuentes Trastornos de la piel y Muy frecuentes Trastornos de la piel y Muy frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes	Tos Disnea, disnea por esfuerzo, epistaxis, dolor orofaringeo Edema pulmonar, derrame pleural, enfermedad pulmonar intersticial, dolor pleural, pleuresia, irritación de garganta, disfonia, hipertensión pulmonar, sibilancia Dolor faringolaringeo tinales Náuseas, dolor en la parte superior del abdomen, estrefilmiento, diarrea, vómitos Pancreatitis, molestias abdominales, distensión abdominal, flatulencia, dolor abdominal, dispepsia, gastritis, reflujo gastroesofágico, hemorroides, estomatitis Hemorragia gastrointestinal, melena, diceras en la boca, dolor esofágico, boca seca, sensibilidad en los dientes (dientes con hiperestesia), disgeusia, enterocolitis, úlcera gástrica, gingivitis, hemia de hiato, hemorragia retio ulcera gastrointestinal, hematemesis, úlcera esofágica, esofagitis ulcerosa, hemorragia retroperitoneal, subileo Fes Hiperbilirrubinemia (incluyendo aumento de la bilirrubina en la sangre) Función hepática anormal Hepatotosicidad, hepatitis tóxica, ictericia, colestasis, hepatomegalia del tejido subcutáneo Enpción, prunto, alopecia Sudores nocturnos, eczema, urticaria, hiperhidrosis, contusión, acné, dermatitis (incluyendo alérgica, extólatiav y acnelorme), piel seca, eritema
Trastornos respiratorio Muy frecuentes Frecuentes Precuentes Raras Trastornos gastrointes Muy frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Raras Trastornos hepatobilia Muy frecuentes Trastornos hepatobilia Muy frecuentes Poco frecuentes	Tos Disnea, disnea por esfuerzo, epistaxis, dolor orofaríngeo Edema pulmonar, derrame pleural, enfermedad pulmonar intersticial, dolor pleural, pleuresía, irritación de garganta, disfonía, hipertensión pulmonar, sibilancia Dolor faringolaringeo tinales Náuseas, dolor en la parte superior del abdomen, estreñimiento, diarrea, vómitos Pancreatitis, molestias abdominales, distensión abdominal, flatulencia, dolor abdominal, dispepsia, qastritis, reflujo qastroesofágico, hemorroides, estomatitis Hemorragia gastrointestinal, melena, diceras en la boca, dolor esofágico, boca seca, sensibilidad en los dientes (dientes con hiperestesia), disgeusia, enterocolitis, úlcera gástrica, gingivitis, hernia de hiato, hemorragia recttal Perforación de úlcera gastrointestinal, hematemesis, úlcera esofágica, esofagitis ulcerosa, hemorragia retroperitoneal, subíleo res Hiperbilirubinemia (incluvendo aumento de la bilirrubina en la sangre) Función hepática anormal Hepatotoxicidad, hepatitis tóxica, ictericia, colestasis, hepatomegalia de tejdo subcutáneo Erupción, prufto, alopecia Sudores noctumos, eczema, urticaria, hiperhidrosis, contusión, acné, dermatitis (incluyendo alérgica, exoliativa y acneiforme), piel seca, eritema Erupción exoliativa, erupción debida al medicamento, dolor en la piel, equimosis, hinchazón facial, ampola, quistes defmicos, eritema nodoso, hiperqueratosis, petequias, fotosensibilidad, psoriasis, decoloración de la piel, hiperpriofina de la piel, úlcera
Trastornos respiratorio Muy frecuentes Frecuentes Precuentes Raras Trastornos gastrointes Muy frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Trastornos hepatobilia Muy frecuentes Trastornos hepatobilia Muy frecuentes Poco frecuentes	Tos Disnea, disnea por esfuerzo, epistaxis, dolor orofaríngeo Edema pulmonar, derrame pleural, enfermedad pulmonar intersticial, dolor pleural, pleuresía, irritación de garganta, disfonía, hipertensión pulmonar, sibilancia Dolor faringolaringeo tinales Nauseas, dolor en la parte superior del abdomen, estrefimiento, diarrea, vómitos Pancreatitis, molestias abdominales, distensión abdominal, flatulencia, dolor abdominal, dispepsia, qastritis, reflujo qastroesofágico, hemorroides, estomatitis Hemorragia gastrointestinal, melena, diceras en la boca, dolor esofágico, boca seca, sensibilidad en los dientes (dientes con hiperestesia), disgeusia, enterocolitis, úlcera gástrica, gingivitis, hemia de hiato, hemorragia recttal Perforación de úlcera gastrointestinal, hematemesis, úlcera esofágica, esofagitis ulcerosa, hemorragia retroperitoneal, subíleo res Hiperbilirubinemia (incluvendo aumento de la bilirubina en la sangre) Función hepática anormal Hepatotoxicidad, hepatitis tóxica, ictericia, colestasis, hepatomegalia de tejdo subcutáneo Erupción, prufto, alopecia Sudores noctumos, eczema, urticaria, hiperhidrosis, contusión, acné, dermatitis (incluyendo alérgica, exoliativa y acnetorme, piel seca, eritema Erupción exoliativa, erupción debida al medicamento, dolor en la piel, equimosis, hinchazón facial, ampola, quistes defmicos, eritema nodoso, hiperqueratosis, pelequias, fotosensibilidad, psoriasis, decoloración de la piel, kipertrofia de la pel, kipertrofia de
Trastornos respiratorio Muy frecuentes Frecuentes Precuentes Proco frecuentes Raras Trastornos gastrointes Muy frecuentes Poco frecuentes Raras Trastornos hepatobilia Muy frecuentes Frecuentes Poco frecuentes Frecuentes Oco frecuentes Poco frecuentes	Tos Disnea, disnea por esfuerzo, epistaxis, dolor orofaríngeo Edema pulmonar, derrame pleural, enfermedad pulmonar intersticial, dolor pleural, pleuresía, irritación de garganta, disfonía, hipertensión pulmonar, sibilancia Dolor faringolaringeo tinales Náuseas, dolor en la parte superior del abdomen, estreñimiento, diarrea, vómitos Pancreatitis, molestias abdominales, distensión abdominal, flatulencia, dolor abdominal, dispepsia, qastritis, reflujo qastroesofágico, hemorroides, estomatitis Hemorragia gastrointesitinal, melena, diceras en la boca, dolor esofágico, boca seca, sensibilidad en los dientes (dientes con hiperestesia), disgeusia, enterocolitis, úlcera gástrica, gingivitis, hemia de hiato, hemorragia rectal Perforación de úlcera gastrointestinal, hematemesis, úlcera esofágica, esofagitis ulcerosa, hemorragia retroperitoneal, subileo res Hiperbilirrubinemia (incluvendo aumento de la bilirrubina en la sangre) Función hepática anormal Hepatotoxicidad, hepatitis tóxica, ictericia, colestasis, hepatomegalia del tejido subcutáneo Erupción, prunto, alopecia Sudores nocturnos, eczema, urticaria, hiperhidrosis, contusión, acné, dermatitis (incluyendo alérgica, exfoliativa y acneiforme), piel seca, eritema Erupción exfoliativa, erupción debida al medicamento, dolor en la piel, equimosis, hinchazón facial, ampolla, quistes demicos, eritema nodoso, hiperqueratosis, petequias, fotosensibilidad, psoriasis, decoloración de la piel, exfoliativa y acneiforme, piel seca, eritema Erupción exfoliativa, erupción debida al medicamento, dolor en la piel, hipertrofia de la piel, ampolla, quistes demicos, eritema nodoso, hiperqueratosis, petequias, fotosensibilidad, psoriasis, decoloración de la piel, exfoliación de la piel, hipertrofia de la piel, ele la jel el el piel el en decoloración de entrodisestesia palmar-plantar, hiperplasia sebácea, atrofia de la piel enterior debida en medicamento, dolor en la piel, esperiorasis, becoloración de la piel, exfoliación de la piel, piertrofia de la piel enterior de la
Trastornos respiratorios Muy frecuentes Frecuentes Precuentes Proco frecuentes Raras Trastornos gastrointes Muy frecuentes Poco frecuentes Raras Trastornos hepatobilia Muy frecuentes Frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Trastornos de la piel y Muy frecuentes Poco frecuentes Precuentes Precuentes Frecuentes	Tos Disnea, disnea por esfuerzo, epistaxis, dolor orofaringeo Edema pulmonar, derrame pleural, enfermedad pulmonar intersticial, dolor pleural, pleuresía, irritación de garganta, disfonía, hipertensión pulmonar, sibilancia Dolor faringolaringeo timales Náuseas, dolor en la parte superior del abdomen, estreñimiento, diarrea, vómitos Pancreatitis, molestias abdominales, distensión abdominal, flatulencia, dolor abdominal, dispepsia, gastritis, reflujo gastroesofágico, hemorroides, estomatitis Hemorragia gastrointestinal, melena, diceras en la boca, dolor esofágico, boca seca, sensibilidad en los dientes (dientes con hiperestesia), disgeusia, enterocolitis, úlcera gástrica, gingivitis, hernia de hiato, hemorragia retitos dientes dientes con hiperestesia), disgeusia, enterocolitis, úlcera gástrica, gingivitis, hernia de hiato, hemorragia retioperitoneal, subileo Perforación de uicera gastrointestinal, hematemesis, úlcera esofágica, esofagitis ulcerosa, hemorragia retroperitoneal, subileo Función hepática anormal Hepatooxicidad, hepatitis tóxica, ictericia, colestasis, hepatomegalia Edito suboculario de la piel, escerna, urticaria, hiperhidrosis, contusión, acné, dermatitis (incluyendo alérgica, exfoliativa y acneiforme), piel seca, eritema Errupción exfoliativa, erupción debida al medicamento, dolor en la piel, equimosis, hinchazón facial, ampolla, quistes dérmicos, eritema nodoso, hiperqueratosis, petequias, fotosensibilidad, psoriasis, decoloración de la piel, exploindosión de la piel, hipertrofía de la piel Eritmen multiforme sindrome de eritrodisestesia palmar-plantar, hiperplasia sebácea, atrofía de la piel Eritmen multiforme sindrome de eritrodisestesia palmar-plantar, hiperplasia sebácea, atrofía de la piel Eritmen multiforme sindrome de eritrodisestesia palmar-plantar, hiperplasia sebácea, atrofía de la piel Bertinea multiforme sindrome de eritrodisestesia palmar-plantar, hiperplasia sebácea, atrofía de la piel Bertinea multiforme sindrome de eritrodisestesia palmar-plantar, hiperplasia sebá
Trastornos respiratorio Muy frecuentes Frecuentes Precuentes Proco frecuentes Raras Trastornos gastrointes Muy frecuentes Poco frecuentes Raras Trastornos hepatobilia Muy frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes Frecuentes Poco frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes	Tos Disnea, disnea por esfuerzo, epistaxis, dolor orofaringeo Edema pulmonar, derrame pleural, enfermedad pulmonar intersticial, dolor pleural, pleuresía, irritación de garganta, disfonía, hipertensión pulmonar, sibilancia Dolor faringolaringeo tinales Nauseas, dolor en la parte superior del abdomen, estreñimiento, diarrea, vómitos Pancreatitis, molestias abdominales, distensión abdominal, flatulencia, dolor abdominal, dispepsia, gastritis, reflujo gastroesofágico, hemorroides, estomatitis Hemorragia gastrointesitinal, melena, diceras en la boca, dolor esofágico, boca seca, sensibilidad en los dientes (dientes con hiperestesia), disgeusia, enterocolitis, úlcera gástrica, gingivitis, hemia de hiato, hemorragia rectia. Perforación de úlcera gastrointestinal, hematemesis, úlcera esofágica, esofagitis ulcerosa, hemorragia retroperitoneal, subileo res Hiperbilirrubinemia (incluyendo aumento de la bilirrubina en la sangre) Función hepática anormal Hepatotoxicidad, hepatitis tóxica, ictericia, colestasis, hepatomegalia del tejido subcutáneo Erupción, prunto, alopecia Sudores nocturnos, eczema, urticaria, hiperhidrosis, contusión, acné, dermatitis (incluyendo alérgica, exfoliativa y acneiforme), piel seca, eritema Erupción exfoliativa, erupción debida al medicamento, dolor en la piel, equimosis, hinchazón facial, ampolla, quistes démicos, eritema nodoso, hiperqueratosis, petequias, fotosensibilidad, psoriasis, decoloración de la piel, exfoliación de la piel, hiperpigmentación de la piel, hipertrofia de la piel Eritema multiforme sindrome de eritrodisestesia palmar-plantar, hiperplasia sebácea, atrofia de la piel Eritema multiforme sindrome de eritrodisestesia palmar-plantar, hiperplasia sebácea, atrofia de la piel Ridicio musculoesquelético, dolor musculoesquelético, dolor en el cuello, debildad muscular, espasmos musculares, dolor de huesos
Trastornos respiratorio Muy frecuentes Frecuentes Precuentes	Tos Disnea, disnea por esfuerzo, epistaxis, dolor orofaringeo Edema pulmonar, derrame pleural, enfermedad pulmonar intersticial, dolor pleural, pleuresía, irritación de garganta, disfonía, hipertensión pulmonar, sibilancia Dolor faringolaringeo tinales Náuseas, dolor en la parte superior del abdomen, estreñimiento, diarrea, vómitos Pancreatitis, molestias abdominales, distensión abdominal, flatulencia, dolor abdominal, dispepsia, gastritis, reflujo gastroesofágico, hemorroides, estomatitis Hemorragia gastrointestinal, melena, diceras en la boca, dolor esofágico, boca seca, sensibilidad en los dientes (dientes con hiperestesia), disgeusia, enterocolitis, úlcera gástrica, gingivitis, hernia de hiato, hemorragia retistinal, melena, úlceras en la boca, dolor esofágica, esofagitis ulcerosa, hemorragia retioperitoneal, subileo Perforacion de ulcera gastrointestinal, hematemesis, úlcera esofágica, esofagitis ulcerosa, hemorragia retroperitoneal, subileo Peliperbilirubinemia (incluyendo aumento de la bilirrubina en la sangre) Fluerbilirubinemia (incluyendo aumento de la bilirubina en la sangre) Fluerbilirubinemia (incluyendo aumento de la bilirubina en la sangre) Fluerbilirubinemia (incluyendo aumento de la bilirubina en la sangre) Fluerbilirubinemia (incluyendo aumento de la bilirubina en la sangre) Fluerbilirubinemia (incluyendo aumento de la bilirubina en la sangre) Fluerbilirubinemia (incluyendo aumento de la bilirubina en la sangre) Fluerbilirubinemia (incluyendo aumento de la bilirubina en la sangre) Fluerbilirubinemia (incluyendo aumento de la bilirubina en la sangre) Fluerbilirubinemia (incluyendo aumento de la bilirubina en la sangre) Fluerbilirubinemia (incluyendo aumento, de la bilirubina en la sangre) Fluerbilirubinemia (incluyendo aumento, de la bilirubina en la sangre) Fluerbilirubinemia (incluyendo aumento, de la bilirubina en la sangre) Fluerbilirubinemia (incluyendo aumento, de la bilirubina en la sangre) Fluerbilirubinemia (incluyendo aumento, de la bilirubina en la sangre) Flu
Trastornos respiratorios Muy frecuentes Frecuentes Poco frecue	Tos Disnea, disnea por esfuerzo, epistaxis, dolor orofaringeo Edema pulmonar, derrame pleural, enfermedad pulmonar intersticial, dolor pleural, pleuresía, irritación de garganta, disfonía, hipertensión pulmonar, sibilancia Dolor faringolaringeo tinales Náuseas, dolor en la parte superior del abdomen, estreñimiento, diarrea, vómitos Pancreatitis, molestias abdominales, distensión abdominal, flatulencia, dolor abdominal, dispepsia, gastritis, reflujo gastroesofágico, hemorroides, estomatitis Hemorragia gastrointestinal, melena, diceras en la boca, dolor esofágico, boca seca, sensibilidad en los dientes (dientes con hiperestesia), disgeusia, enterocolitis, úlcera gástrica, gingivitis, hernia de hiato, hemorragia retistinal, melena, úlceras en la boca, dolor esofágica, esofagitis ulcerosa, hemorragia retroperitoneal, subileo Perforación de ulcera gastrointestinal, hematemesis, úlcera esofágica, esofagitis ulcerosa, hemorragia retroperitoneal, subileo Perforación de patitis tóxica, ictericia, colestasis, hepatomegalia Hepatoloxicidad, hepatitis tóxica, ictericia, colestasis, hepatomegalia Etipelo subcutáneo Etipelo, prutto, alopecia Sudores noctumos, eczema, urticaria, hiperhidrosis, contusión, acné, dermatitis (incluyendo adores noctumos, eczema, urticaria, hiperhidrosis, contusión, acné, dermatitis (incluyendo adores noctumos, eczema, urticaria, hiperhidrosis, contusión, acné, dermatitis (incluyendo adores noctumos, eczema, urticaria, hiperhidrosis, contusión, acné, dermatitis (incluyendo adores noctumos, eczema, urticaria, hiperhidrosis, contusión, acné, dermatitis (incluyendo adores noctumos, eczema, urticaria, hiperhidrosis, petequias, fotosensibilidad, psoriasis, decoloración de la piel, espacion de la piel, hipertrofia de la piel, electrica multiforme sindrome de entrodiestesia palmar-plantar, hiperplasia sebácea, atrofia de la piel Eritena multiforme sindrome de entrodiestesia palmar-plantar, hiperplasia sebácea, atrofia de la piel Eritena multiforme sindrome de entrodiestesia palmar-plantar,
Trastornos respiratorio Muy frecuentes Frecuentes Frecuentes Proco frecuentes Raras Trastornos gastrointes Muy frecuentes Poco frecuentes Raras Trastornos hepatobilia Muy frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes Frecuentes Poco frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Trastornos musculoes Muy frecuentes Frecuentes Trastornos musculoes Trastornos musculoes Trastornos musculoes Trastornos renales y u Frecuentes Frecu	Tos Disnea, disnea por esfuerzo, epistaxis, dolor orofaringeo Edema pulmonar, derrame pleural, enfermedad pulmonar intersticial, dolor pleural, pleuresía, irritación de garganta, disfonía, hipertensión pulmonar, sibilancia Dolor faringolaringeo tinales Náuseas, dolor en la parte superior del abdomen, estreñimiento, diarrea, vómitos Pancreatitis, molestias abdominales, distensión abdominal, flatulencia, dolor abdominal, dispepsia, gastritis, reflujo gastroesofágico, hemorroides, estomatitis Hemorragia gastrointestinal, melena, diceras en la boca, dolor esofágico, boca seca, sensibilidad en los dientes (dientes con hiperestesia), disgeusia, enterocolitis, úlcera gástrica, gingivitis, hernia de hiato, hemorragia rectioa. Perforación de úlcera gastrointestinal, hematemesis, úlcera esofágica, esofagitis ulcerosa, hemorragia retroperitoneal, subileo res Hiperbilirrubinemia (incluyendo aumento de la bilirrubina en la sangre) Función hepática anormal Hepatotoxicidad, hepatitis tóxica, ictericia, colestasis, hepatomegalia del tejido subcutáneo Erupción, prunto, alopecia Sudores nocturnos, eczema, urticaria, hiperhidrosis, contusión, acné, dermatitis (incluyendo alérgica, exfoliativa y acnelforme), piel seca, eritema Erupción exfoliativa, erupción debida al medicamento, dolor en la piel, equimosis, hinchazón facial, ampolla, quistes démircos, eritema nodoso, hiperqueratosis, petequias, fotosensibilidad, psoriasis, decoloración de la piel, exfoliación de la piel, hipertrofia de la piel Eritema multiforme sindrome de eritrodisestesia palmar-plantar, hiperplasia sebácea, atrofia de la piel Eritema multiforme sindrome de eritrodisestesia palmar-plantar, hiperplasia sebácea, atrofia de la piel Eritema multiforme sindrome de eritrodisestesia palmar-plantar, hiperplasia sebácea, atrofia de la piel Eritema multiforme sindrome de eritrodisestesia palmar-plantar, hiperplasia sebácea, atrofia de la piel Eritema multiforme sindrome de eritrodisestesia palmar-plantar, hiperplasia sebácea, atrofia de la piel Erit
Trastornos respiratorio Muy frecuentes Frecuentes Precuentes Presentes Frecuentes Precuentes Precuentes Precuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes Precuentes Precuentes Precuentes Precuentes Precuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Precuentes Frecuentes Precuentes Frecuentes Precuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Precuentes Frecuentes Frestornos del aparato Frecuentes	Tos Disnea, disnea por esfuerzo, epistaxis, dolor orofaringeo Edema pulmonar, derrame pleural, enfermedad pulmonar intersticial, dolor pleural, pleuresía, irritación de garganta, disfonía, hipertensión pulmonar, sibilancia Dolor faringolaringeo tinales Náuseas, dolor en la parte superior del abdomen, estreñimiento, diarrea, vómitos Pancreatitis, molestias abdominales, distensión abdominal, flatulencia, dolor abdominal, dispepsia, gastritis, reflujo gastroesofágico, hemorroides, estomatitis Hemorragia gastrointestinal, melena, diceras en la boca, dolor esofágico, boca seca, sensibilidad en los dientes (dientes con hiperestesia), disgeusia, enterocolitis, úlcera gástrica, gingivitis, hernia de hiato, hemorragia retistinal, melena, úlceras en la boca, dolor esofágica, esofagitis ulcerosa, hemorragia retioperitoneal, subileo Perforacion de ulcera gastrointestinal, hematemesis, úlcera esofágica, esofagitis ulcerosa, hemorragia retroperitoneal, subileo Fiunción hepática anormal Hepatoloxicided, hepatitis tóxica, ictericia, colestasis, hepatomegalia Ediglido subcutáneo Ediglido subcutáneo Ediglido subcutáneo Erupción, prutto, alogocia Erupción, prutto, alogocia Erupción, exfoliativa y acneiforme), piel seca, eritema alérgica, exfoliativa y acneiforme), piel seca, eritema Erupción exfoliativa, erupción debida al medicamento, dolor en la piel, equimosis, hinchazón facial, ampolla, quistes démicos, eritema nodoso, hiperqueratosis, petequias, fotosensibilidad, psoriasis, decoloración de la piel, exploido heriodo de la piel, hipertrofía de la piel Eritema multiforme, sindrome de eritrodisestesia palmar-plantar, hiperplasia sebácea, atrofía de la piel Eritema multiforme sindrome de eritrodisestesia palmar-plantar, hiperplasia sebácea, atrofía de la piel Eritema multiforme sindrome de eritrodisestesia palmar-plantar, hiperplasia sebácea, atrofía de la piel Eritema multiforme sindrome de eritrodisestesia palmar-plantar, hiperplasia sebácea, atrofía de la piel Horación de la piel, exfoliativa, excelledo
Trastornos respiratorio Muy frecuentes Frecuentes Precuentes Precuentes Raras Trastornos gastrointes Muy frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Raras Trastornos hepatobilia Muy frecuentes Frecuentes Poco frecuentes Frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Precuentes Precuentes Precuentes Precuentes Precuentes Trastornos musculoes Muy frecuentes Trastornos musculoes Trastornos musculoes Trastornos musculoes Trastornos renales y u Frecuentes Poco frecuentes Trastornos renales y u Frecuentes Poco frecuentes Trastornos renales y u Frecuentes Poco frecuentes Precuentes Poco frecuentes Trastornos del aparato	Tos Disnea, disnea por esfuerzo, epistaxis, dolor orofaringeo Edema pulmonar, derrame pleural, enfermedad pulmonar intersticial, dolor pleural, pleuresía, irritación de garganta, distonía, hipertensión pulmonar, sibilancia Dolor faringolaringeo tinales Nauseas, dolor en la parte superior del abdomen, estrefimiento, diarrea, vómitos Pancreatitis, molestias abdominales, distensión abdominal, flatulencia, dolor abdominal, dispepsia, gastritis, reflujo gastroesofágico, hemorroides, estomatitis Hemorragia gastrointesitinal, melena, diceras en la boca, dolor esofágico, boca seca, sensibilidad en los dientes (dientes con hiperestesia), disgeusia, enterocolitis, úlcera gástrica, gingivitis, hemia de hiato, hemorragia retotial. Perforación de úlcera gastrointestinal, hematemesis, úlcera esofágica, esofagitis ulcerosa, hemorragia retroperitoneal, subileo Pelloración de úlcera gastrointestinal, hematemesis, úlcera esofágica, esofagitis ulcerosa, hemorragia retroperitoneal, subileo Pelloración de úlcera gastrointestinal, hematemesis, úlcera esofágica, esofagitis ulcerosa, hemorragia retroperitoneal, subileo Pelloración de úlcera gastrointestinal, hematemesis, úlcera esofágica, esofagitis ulcerosa, hemorragia retroperitoneal, subileo Pelloración de la hepatitis tóxica, ictericia, colestasis, hepatomegalia del tejido subcutáneo Erupción, prunto, alopecia Sudores nocturnos, eczema, urticaria, hiperhidrosis, contusión, acné, dermatitis (incluyendo alérgica, exfoliativa y acneiforme), piel seca, eritema Erupción exfoliativa, erupción debida al medicamento, dolor en la piel, equimosis, hinchazón facial, ampolla, quistes démicos, eritema nodoso, hiperqueratosis, petequias, fotosensibilidad, psoriasis, decoloración de la piel, exfoliación de la piel, hiperpigmentación de la piel, hipertrofia de la piel Eritema multiforme sindrome de eritrodisestesia palmar-plantar, hiperplasia sebácea, atrofia de la piel Eritema multiforme sindrome de eritrodisestesia palmar-plantar, hiperplasia sebácea, atrofia de la piel Eritema multiforme sindr

450 mm x 380 mm

Muy frecuentes	Fatiga, pirexia
Frecuentes	Dolor en el pecho (incluyendo dolor torácico no cardiaco), dolor, molestia torácica, malestar, astenia y edema periférico, escalofríos, síntomas gripales
Poco frecuentes	Edema facial, edema gravitacional, sensación de cambio en la temperatura corporal (incluyendo sensación de calor v de frío), edema localizado
Raras	Muerte súbita
Exploraciones comp	lementarias
Muy frecuentes	Aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de lipasa
Frecuentes	Disminución de la hemoglobina, aumento de la amilasa sanguínea, aumento de aspartato
	aminotransferasa, aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea, aumento de la gamma-
	glutamiltransferasa, aumento de la creatinina fosfoquinasa sanguínea, disminución de peso, aumento de peso, creatinina elevada, aumento del colesterol total
Poco frecuentes	Aumento de la lactato deshidrogenasa sanguinea, aumento de la urea sanguinea, aumento de la bilirrubina no conjugada en sangre, aumento de la hormona paratiroidea en sangre, aumento de lo triglicéridos en sangre, disminución de las globulinas, aumento de las lipoproteinas de colesterol (incluidas las de baja y alta densidad), aumento de la troponia.
Raras	Disminución del azúcar en sangre, disminución de la insulina sanguínea, aumento de la insulina sanguínea, disminución del péptido C de insulina

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas Muerte súbita Muerte subita
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

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.

Poblacion pediatrica La seguridad de Nilotinib en pacientes pediátricos (de 2 a <18 años) con LMC Ph+ de nuevo diagnóstico en FC (n=58) se investigó en un estudio principal de más de 60 meses (Ver Propiedades Farmacodinámicas). 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, a excepción de hiperbilirrubinemia/aumento de la bilirrubina en sangre (grado 3 o 4: 10,3%) y el Aumento de la Transaminasas (AST de grado 3 o 4: 1,7%; ALT de grado 3 o 4: 17,1%), 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 de LMC, con una mediana de exposición de 51,9 meses en pacientes con LMC Phen fase crónica recién diagnosticada y 59,9 meses en pacientes resistentes a imatinib/dasatinib o intolerante
a imatinib se ha notificado una desaceleración en el crecimiento (cruzando al menos dos líneas principales del
percentil desde el inicio) en ocho pacientes: cinco (8,6%) cruzaron dos líneas principales del percentil desde
el inicio y tres (5,2%) cruzaron tres líneas principales del percentil desde el inicio. Los retrasos en el
crecimiento se notificaron en 3 pacientes (5,2%). Se recomienda la vigilancia estrecha del crecimiento en los
pacientes pediátricos que reciban tratamiento con Nilotinib (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.gob.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234"

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Tabla 5: Tasa de RMM

Mecanismo de Acción
Nilotinio les un inhibidor potente 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 lmatinib. Como consecuencia de esta actividad bioquímica, Nilotinib inhibe selectivamente la proliferación e induce la apoptosis de líneas celulares y en células leucémicas primarias Ph+ de pacientes con LMC. En modelos de LMC en roedores, la monoterapia con Nilotinib por vía oral, reduce la carga tumoral y prolonga la sobrevida.

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 y Ephin, 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 4).

Tabla 4: Perfil quinásico de Nilotinib (fosforilación Cl., nM) BCR-ABL PDGFR 210

Eficacia clínica
Ensayos clínicos en LMC de nuevo diagnóstico en fase crónica
Se ha realizado un ensayo Fase III abierto, multicéntrico, aleatorizado para determinar la eficacia de nilotinib frente imatinib en 846 pacientes adultos con LMC cromosoma Filadelfía positivo en fase crónica confirmada citogenéticamente. Los pacientes se encontraban dentro de los seis meses posteriores al diagnóstico y no habían recibido tratamientos anteriores, excepto hidroxiurea y/o anagrelida. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1:1 para recibir tratamiento con nilotinib 300 mg dos veces al día (n = 281) o imatinib 400 mg una vez al día (n = 283). La aleatorización se estratifico por el indice de riesgo Sokal en el momento del diagnóstico.
Las características basales estaban equilibradas entre los tres brazos de tratamiento. La mediana de edad fue de 47 años en los dos brazos de nilotinib y de 46 años en el brazo de imatinib, con un porcentaje de pacientes con una edad ≥ 65 años de 12,8%, 10,0% y 12,4% en el grupo de nilotinib 300 mg dos veces al día, de nilotinib 400 mg una vez al día, respectivamente. Se incluyeron un número ligeramente superior de pacientes hombres que de mujeres (56,0%, 62,3% y 55,8% en el brazo de nilotinib 300 mg dos veces al día, 40 mg dos veces al día y de imatinib 400 mg una vez al día, respectivamente). Más del 60% de todos los pacientes eran caucásicos y 25% de todos los pacientes eran asiáticos. 60% de todos los pacientes eran caucásicos y 25% de todos los pacientes eran asiáticos. El punto para el análisis primario de datos fue cuando todos los 846 pacientes completaron 12 meses de tratamiento (o interrumpieron el tratamiento antes). Los análisis siguientes reflejan datos de cuando los pacientes completaron 24, 36, 48, 60 y 72 meses de tratamiento (o interrumpieron el tratamiento antes). La mediana de tiempo de tratamiento fue aproximadamente de 70 meses en los grupos de tratamiento con initoriin y 64 meses en el grupo de imatinib. La mediana de las dosis realmente administradas fue de 593 mg/día para nilotinib 300 mg dos veces al día, de 772 mg/día para nilotinib 400 mg dos veces al día y de 400 mg/día para imatinib 400 mg una vez al día. Este estudio continúa en marcha. La variable de eficacia primaria fue la respuesta molecular mayor (RMM) a los 12 meses. La RMM se definió como ≤ 0,1% BCR-ABL/ABL % por una escala internacional (El) medida por RQ-PCR, que corresponde a una reducción de ≥ 3 log del tránscrito BCR-ABL respecto al valor basal estandarizado. La tasa de RMM a los 12 meses fue superior de forma estadísticamente significativa para nilotinib 300 mg dos veces al día que para imatinib 400 mg una vez al día (44,3% frente a 22,3%, p<0,001). La tasa de RMM a los 12 meses también fue superior de forma estadísticamente significativa para nilotinib 400 mg dos veces al día que para imatinib imatinib 400 mg una vez al día. En la Tabla 5 se presenta la tasa de RMM a los 12, 24, 36, 48, 60 y 72 meses.

abia 5. Tasa de Hivilvi				
	Nilotinib 300 mg dos veces al día n = 282 (%)	Nilotinib 400 mg dos veces al día n = 281 (%)	Imatinib 400 mg una vez al día n = 283 (%)	
RMM a los 12 meses				
Respuesta (IC 95%)	44,31 (38,4; 50,3)	42,71 (36,8; 48,7)	22,3 (17,6; 27,6)	
RMM a los 24 meses				_
Respuesta (IC 95%)	61,71 (55,8; 67,4)	59,11 (53,1; 64,9)	37,5 (31,8; 43,4)	
RMM a los 36 meses ²				
Respuesta (IC 95%)	58,51 (52,5; 64,3)	57,31 (51,3; 63,2)	38,5 (32,8; 44,5)	
RMM a los 48 meses ³				
Respuesta (IC 95%)	59,91 (54,0; 65,7)	55,2 (49,1; 61,1)	43,8 (38,0; 49,8)	
RMM a los 60 meses4				
Respuesta (IC 95%)	62,8 (56,8; 68,4)	61,2 (55,2; 66,9)	49,1 (43,2; 55,1)	
marks a too me and a				

RMM a los 72 meses⁵
Respuesta (IC 95%) 52,5 (46,5; 58,4) 57,7 (51,6; 63,5) 41,7 (35,9; 47,7)

¹ Test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) valor de p para la tasa de respuesta (frente a imatinib 400 mg) < 0.0001
² Sólo se incluyeron los pacientes que estaban en RMM en un punto de tiempo específico como respondedores de este punto de tiempo. Un total de 199 de todos los pacientes (35,2%) no fueron evaluables para la RMM a los 36 meses (7 en el grupo de rilotinib 300 mg dos veces al día y 112 en el grupo de imatinib) debido a unas valoraciones de PCB perdidas/no evaluables (n = 17), tránscritos atípicos en el inicio (n = 7), o interrupción anterior a los 36 meses (n = 175).
³ Sólo se incluyeron pacientes que estaban en RMM en un punto de tiempo específico como respondedores para aquel punto de tiempo. Un total de 305 de todos los pacientes (36,1%) no fueron evaluables para RMM a los 48 meses (98 en el grupo de nilotinib 400 mg dos veces al día y 119 en el grupo de imatinib) debido a las valoraciones de PCR no disponibles/no evaluables (n = 18), tránscritos atípicos en el punto basal (n = 8), o interrupción anterior a los 48 meses (n = 279). (n = 279).

* Sólo se incluyeron pacientes que estaban en RMM en un punto de tiempo específico como respondedores para aquel punto en el tiempo. Un total de 322 (38.1%) de todos los pacientes no fueron evaluables para RMM a los 60 meses (99 en el grupo de nilotinib 300 mg dos veces al día y 130 en el grupo de inatinib) debido a las valoraciones de PCR no disponibles/no evaluables (n = 9), tránscritos atípicos en el punto basal (n = 8) o interrupción anterior a los 60 meses (n = 305).

8 Sólo se incluyeron pacientes que estaban en RMM en un punto de tiempo específico como respondedores para aquel punto en el tiempo. Un total de 395 de todos los pacientes (46,7%) no fueron evaluables para RMM a los 72 meses (130 en el grupo de nilotínib 300 mg dos veces al día, 115 en el grupo de milotínib 400 mg dos veces al día, 115 en el grupo de milotínib 400 mg dos veces al día, 115 en el grupo de milotínib 400 mg dos veces al día, 115 en el grupo de milotínib 400 mg dos veces al día, 115 en el grupo de milotínib 400 mg dos veces al día, 115 en el grupo de milotínib 400 mg dos veces al día, 115 en el grupo de milotínib 400 mg dos veces al día, 115 en el grupo de milotínib 400 mg dos veces al día, 115 en el grupo de milotínib 400 mg dos veces al día, 115 en el grupo de nicorio 400 mg dos veces al día, 115 en el grupo de nicorio 400 mg dos veces al día, 115 en el grupo de nicorio 400 mg dos veces al día, 115 en el grupo 400 mg dos veces al día, 115 en el grupo 400 mg dos veces al día, 115 en el grupo 400 mg dos veces al día, 115 en el grupo 400 mg dos veces al día, 115 en el grupo 400 mg dos veces al día, 115 en el grupo 400 mg dos veces al día, 115 en el grupo 400 mg dos veces al día, 115 en el grupo 400 mg dos veces al día, 115 en el grupo 400 mg dos veces al día, 115 en el grupo 400 mg dos veces al día, 115 en el grupo 400 mg dos veces al día, 115 en el grupo 400 mg dos veces al día, 115 en el grupo 400 mg dos veces al día, 115 en el grupo 400 mg dos veces 400 m

Para todos los grupos de riesgo Sokal, las tasas de RMM en todos los puntos de tiempo se mantuvieron de forma constante superiores en los dos grupos de inlotinib respecto al grupo de imatinib En un análisis retrospectivo, el 91% de los pacientes (234/258) tratados con nilotinib 300 mg dos veces al día alcanzaron los niveles de BCR-ABL \leq 10% a los 3 meses de tratamiento comparado al 67% de los pacientes (176/264) tratados con imatinib 400 mg una vez al día. Los pacientes con niveles de BCR-ABL \leq 10% a los 3 meses de tratamiento mostraron una supervivencia global a los 72 meses comparado a los que no alcanzaron este nivel de respuesta molecular (94,5% frente a 77,1% respectivamente [p = 0,0005]. En base al análisis de Kaplan-Meier del tiempo hasta la primera RMM la probabilidad de alcanzar una RMM a diferentes puntos de tiempo fue superior para ambos grupos de nilotinib a 300 mg y 400 mg dos veces al día que para imatinib 400 mg una vez al día (HR = 2,17, y orden logarímico (log-rank) estratificado p < 0,0001 entre nilotinib 400 mg dos veces al día e imatinib 400 mg una vez al día). La proporción de pacientes que presentaron una respuesta molecular de \leq 0,01% y \leq 0,0032% por El a diferentes puntos de tiempo se presentano una respuesta molecular de \leq 0,01% y \leq 0,0032% por El corresponde a una reducción de \geq 4 log y \geq 4,5 log respectivamente de los tránscritos de BCR-ABL a partir del valor basal. Para todos los grupos de riesgo Sokal, las tasas de RMM en todos los puntos de tiempo se mantuvieron de

Tabla 6: Proporciones de pacientes que presentaron respuesta molecular de \leq 0,01% (reducción de 4 log) y \leq 0,0032% (reducción de 4,5 log)

	Nilotinib 300 r veces al día n =	: 282 (%)	Nilotinib 400 mg dos veces al día n = 281 (%)		Imatinib 400 mg u n = 283 (%)
	≤ 0,01%	≤ 0,0032%	≤ 0,01%	≤ 0,0032%	≤ 0,01%	≤ 0,0032%
2 meses	11,7	4,3	8,5	4,6	3,9	0,4
4 meses	24,5	12,4	22,1	7.8	10,2	2.8
6 meses	29,4	13,8	23,8	12,1	14,1	8,1
8 meses	33,0	16,3	29,9	17,1	19,8	10,2
0 meses	47,9	32,3	43,4	29,5	31,1	19,8
'2 meses	44,3	31,2	45,2	28,8	27,2	18,0
a la estima	ción de Kaplar	n-Meier de la	a duración de l	a primera RI	MM, la proporción	de pacientes qu

En base a la estimación de Kaplan-Meier de la duración de la primera RMM, la proporción de pacientes que mantuvieron la respuesta durante 72 meses entre los pacientes que alcanzaron una RMM fueron 92,5% (IC 95: 88,6-96,4%) en el grupo de nilotinib 300 mg dos veces al día, 92,2% (IC 95%: 88,5-95,9%) en el grupo de nilotinib 400 mg dos veces al día y 88,0% (IC 95%: 83,0-93,1%) en el grupo de imatinib 400 mg una vez al día. La respuesta citogenética completa (RCC) se definió como un 0% de metafases en la médula ósea basado en un mínimo de 20 metafases evaluadas. La mejor tasa de RCC a los 12 meses (incluyendo pacientes que alcanzaron a RCC a los 12 meses o antes como respondedores) fue estadísticamente superior para ambos grupos de nilotinib 300 mg y 400 mg dos veces al día comparado con imatinib 400 mg una vez al día, ver Tabla 7. La tasa de RCC hasta los 24 meses (incluye pacientes que alcanzaron RCC a los 24 meses o antes como respondedores) fue superior estadística y significativamente para ambos grupos nilotinib 300 mg dos veces al día en comparación con el grupo de imatinib 400 mg una vez al día. Tabla 7: Meior tasa de RCC

	Nilotinib 300 mg dos	Nilotinib 400 mg dos	Imatinib 400 mg
	veces al día n = 282 (%)	veces al día n = 281 (%)	una vez al día n = 283 (%)
Hasta los 12 meses			
Respuesta (IC 95%)	80.1 (75.0; 84.6)	77,9 (72,6; 82,6)	65,0 (59,2; 70,6)
Sin respuesta	19,9	22,1	35.0
Test CMH valor de p para la tasa de	< 0,0001	0,0005	
respuesta (frente a imatinib 400 mg			
una vez al día)			
Hasta los 24 meses			
Respuesta (IC 95%)	86.9 (82.4: 90.6)	84.7 (79.9; 88.7)	77.0 (71.7; 81.8)
Sin respuesta	13.1	15,3	23.0
Test CMH valor de p para la tasa de	0,0018	0.0160	
respuesta (frente a imatinib 400 mg	.,	.,.	
una vez al día)			

En base a la estimación de Kaplan-Meier, la proporción de pacientes que mantuvieron la respuesta durante 72 meses entre los pacientes que alcanzaron una RCC fueron 99,1% (IC 95%: 97,9-100%) en el grupo de nilotinib 300 mg dos veces al día, 98,7% (IC 95%: 97,1-100 %) en el grupo de nilotinib 400 mg dos veces al día y 97,0% (IC 95%: 94,7-99,4%) en el grupo de imatinib 400 mg una vez al día. La progresión a fase acelerada (FA) o crisis blástica (CB) durante el tratamiento se define como el tiempo desde la fecha de la aleatorización hasta la primera progresión documentada de la enfermedada a fase acelerada o crisis blástica o muente relacionada con la LMC. Se observó una progresión a fase acelerada o crisis blástica durante el tratamiento en un total de 17 pacientes: 2 pacientes en el grupo de nilotinib 300 mg dos veces al día, 3 pacientes en el grupo de nilotinib 400 mg dos veces al día, 12 pacientes en el grupo de imatinib 400 mg una vez al día. Las tasas estimadas de pacientes sin progresión a fase acelerada o crisis blástica a los 72 meses fueron de 99,3%, 98,7% y 95,2%, respectivamente (HR = 0,1599 y orden logarítmico (log-rank) estratificado p = 0,0059 entre nilotinib 300 mg dos veces al día e imatinib una vez al día, HR = 0,2457 y orden logarítmico (log-rank) estratificado p = 0,0185 entre nilotinib 400 mg dos veces al día e imatinib una vez al día. de los 2 años. Incluyendo la evolución clonal como criterio de progresión, un total de 25 pacientes progresaron a fase acelerada o crisis blástica durante el tratamiento en la fecha de corte (3 en el grupo de nilotínib 300 mg dos veces al día, 5 en el grupo de nilotínib 400 mg dos veces al día y 17 en el grupo de imatinib 400 mg una vez al día). Las tasas estimadas de pacientes sin progresión a fase acelerada o crisis blástica incluyendo evolución clonal a los 72 meses fuenon 98,7%, 97,9% y 93,2%, respectivament (HR = 0,1626 y orden logarítmico (log-rank) estratificado p = 0,0009 entre nilotínib 300 mg dos veces al día e imatinib una vez al día). vez al día). Un total de 55 pacientes fallecieron durante el tratamiento o durante el seguimiento después de la interrupción del tratamiento (21 en el grupo de nilotinib 300 mg dos veces al día, 11 en el grupo de nilotinib 400 mg dos veces al día, 23 en el grupo de initorio 300 mg dos veces al día, 4 en el grupo de nilotinib 400 mg una vez al día). Veintiséis (26) de estas 55 muertes estuvieron relacionadas con la LMC (6 en el grupo de initorio 300 mg dos veces al día, 4 en el grupo de initorio 400 mg dos veces al día, 4 en el grupo de initorio 400 mg una vez al día). Las tasas estimadas de pacientes vivos a los 72 meses fueron 91,6%, 95,8% y 91,4%, respectivamente (HR = 0,8934 y orden logarítmico (log-rank) estratificado p = 0,7085 entre nilotinib 300 mg dos veces al día e imatinib, HR = 0,4632 y orden logarítmico (log-rank) estratificado p = 0,0314 entre nilotinib 400 mg dos veces al día e imatinib). Considerando sólo las muertes relacionadas con la LMC como eventos, las tasas estimadas de supervivencia global a los 72 meses fueron 97,7%, 98,5% y 93,9%, respectivamente (HR = 0,3694 y orden logarítmico (log-rank) estratificado p = 0,0302 entre nilotinib 300 mg dos veces al día e imatinib, HR = 0,2433 y orden logarítmico (log-rank) estratificado p = 0,0061 entre nilotinib 400 mg dos veces al día e imatinib).

Ensayos clínicos en LMC en fase crónica y fase acelerada resistente o intolerante a imatinib. Se ha realizado un ensayo de fase II, multicéntrico, no controlado y abierto para determinar la eficacia de nilotinib en pacientes adultos con LMC resistente o intolerante a imatinib con brazos de tratamiento separados para la enfermedad en fase crónica y en fase acelerada. La eficacia se basó en los 321 pacientes en FC y 137 pacientes en FA incluidos. La mediana de duración del tratamiento fue de 561 días para pacientes en FC y 264 días para pacientes en FA (ver Tabla 8). Nilotinib se administró de forma continuada (dos veces al día, 2 horas después de una comida y sin ingerir alimentos durante al menos una hora después de la administración) excepto en los casos de evidencia de una respuesta no adecuada o de progresión de la enfermedad. La dosis fue de 400 mg dos veces al día y se permitió el escalado de dosis a 600 mg dos veces al día.

Tabla 8: Duración de la exposición a nilotinib

	Fase crónica n = 321	Fase acelerada n = 137
Mediana de duración del tratamiento en Días (percentiles 25º-75º)	561 (196-852)	264 (115-595)
La resistencia a imatinib incluyó el fallo en alcanzar una respuesta citogenética completa (en 6 meses) o una progresión de la enfermedad después de una respuesta imatinib incluye pacientes que abandonaron el tratamie respuesta citogenética mayor en el momento de la entr En conjunto, el 73% de los pacientes fueron resistentes imatinib. La mayoría de pacientes presentaban una las previo con otros agentes antineoplásicos, incluyendo im fallado a un trasplante hematopoyético (Tabla 9). La m 600 mg/día. La dosis más alta de imatinib pervia fue ≥6 de pacientes que recibieron dosis previas de imatinib ≥	a respuesta citogenética intogenética o hematoló- into con imatinib debido a ada en el ensayo. s a imatinib, mientras que ga historia de LMC que il atinib, hidroxiurea, interfer ediana de dosis más alta 10 mg/día en el 74% del to 10 mg/día en el	mayor (eň 12 meses) o j gica previa. La intolerancia la toxicidad y que no tenía el 27% fueron intolerantes ncluía un amplio tratamient ron, y algunos incluso había de imatinib previa había sic
Table 9: Características de los antecedentes de la I	MC	

	Fase crónica (n = 321)	Fase acelerada (n = 137)
Mediana de tiempo desde el diagnóstico en meses (intervalo)	58 (5-275)	71 (2-298)
Imatinib Resistente Intolerante sin RCM	226 (70%) 95 (30%)	109 (80%) 27 (20%)
Mediana de tiempo de tratamiento con imatinib en días (percentil 25º-75º)	975 (519-1.488)	857 (424-1.497)
Hidroxiurea previa	83%	91%
Interferon previo	58%	50%
Trasplante de médula ósea previo	7%	8%

El objetivo primario en los pacientes en FC fue la respuesta citogenética mayor (RCM), definido como la eliminación (RCC, respuesta citogenética completa) o la reducción significativa a < 35% de las metafases Ph+ (respuesta citogenética parcial) de las células hematopoyéticas Ph+. Como objetivo secundario se evaluó la respuesta hematológica completa (RHC) en los pacientes en FC. El objetivo primario en los pacientes en FA fue la respuesta hematológica (RH) confirmada-total, definida bien como respuesta hematológica completa, sin evidencia de leucemia o bien retorno a la fase crónica.

Fase crónica
La tasa de RCM en 321 pacientes en FC fue del 51%. La mayoría de respondedores consiguieron una RCM rápidamente dentro de los 3 meses (2,8 meses de mediana) del inicio del tratamiento con nilotinib y esta se mantuvo. La mediana de tiempo para alcanzar la RCM fue justo tras 3 meses (mediana 3,4 meses). De los pacientes que alcanzaron la RCM, el 77% (10, 95%: 70%-84%) mantuvieron la respuesta a los 24 meses. No se ha alcanzado la mediana de duración de la RCM. De los pacientes que alcanzaron la RCC el 85% (10, 95%: 78%-93%) mantuvieron la respuesta a los 24 meses. No se ha alcanzado la mediana de duración de la RCC. Los pacientes con una RHC basal alcanzaron una RCM más rápidamente (1,9 meses frente a 2,8 meses). De los pacientes en FC sin una RHC basal, el 70% consiguieron una RHC la mediana de tiempo hasta la RHC fue de 1 mes y la duración mediana de la RHC fue de 32,8 meses. La tasa de supervivencia global estimada a 24 meses en pacientes con LMC-FC fue de 87%.

Fase acelerada
La tasa de RH confirmada total en 137 pacientes en FA fue del 50%. La mayoría de los respondedores alcanzaron una RH temprana con el tratamiento con nilotinib (mediana 1,0 meses) y éstas han sido duraderas (la duración mediana de la RH confirmada fue de 24,2 meses). De los pacientes que alcanzaron RH, el 53% (IC 95%: 39%-67%) mantuvieron la respuesta a los 24 meses. La tasa de RCM fue del 30% con una mediana de tiempo hasta la respuesta de 2,8 meses. De los pacientes que alcanzaron RCM, el 63% (IC 95%: 45%-80%) mantuvieron la respuesta a los 24 meses. La mediana de duración de la RCM fue de 32,7 meses. La tasa de supervivencia global estimada a 24 meses en pacientes con LMC-FA fue del 70%.

En la Tabla 10 se presentan las tasas de respuesta para los dos brazos de tratamiento Tabla 10: Respuesta en LMC

(iviejoi tasa de respuesta)	i ase cionica			i ase aceierada			
	Intolerantes (n=95)	Resistentes (n=226)	Total (n=321)	Intolerantes (n=27)	Resistentes (n=109)	Total* (n=137)	
Respuesta hematológica (%)							
Global (IC 95%) Completa NEL Retorno a la FC	87 (74-94) - -	65 (56-72) -	701 (63-76)	48 (29-68) 37 7 4	51 (42-61) 28 10 13	50 (42-59) 30 9 11	
Respuesta citogenética (%) Mayor (IC 95%) Completa Parcial	57 (46-67) 41 16	49 (42-56) 35 14	51 (46-57) 37 15	33 (17-54) 22 11	29 (21-39) 19 10	30 (22-38) 20 10	
NEL = no evidencia de leucemia/respuesta médula 114 pacientes en FC presentaron una RHC basal y no fueron, por lo tanto, evaluables para la respuesta hematológica complet Para un paciente, falta la información sobre el estado de resistencia/intolerancia a imatinib.					igica completa		

No se dispone todavía de datos de eficacia en pacientes con LMC-CB. En el ensayo de Fase II también se incluyeron brazos separados de tratamiento para investigar Nilotinib en un grupo de pacientes en FC y FA que habían sido ampliamente pre-tratados con múltiples tratamientos incluyendo un agente inhibidor de la tirosina quinasa además de imatinib. De estos pacientes, 30/36 (83%) fueron resistentes al tratamiento no intolerantes. En 22 pacientes en FC evaluados para eficacia, nilotinib indujo una tasa del 32% de RCM y una tasa del 50% de RHC. En 11 pacientes en FA, evaluados para eficacia, el tratamiento indujo una tasa de RH total del 36%. Tras el fallo de imatinib, se observaron 24 mutaciones BCR-ABL diferentes en el 42% de pacientes con LMC en fase crónica y el 54% de pacientes con LMC en fase acelerada, en los que se evaluaron las mutaciones. Nilotinib demostró eficacia en los pacientes con una variedad de mutaciones BCR-ABL asociadas a resistencia

a imatinib, excepto para T315I.

Suspensión del tratamiento en pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica que han sido tratados con nilotinib en primera línea y que han alcanzado una respuesta molecular profunda mantenida.

En un estudio abierto de un solo brazo, con 215 pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica tratados con nilotinib en primera línea durante ≥ 2 años que alcanzaron una RM4.5, medido con el test de BCR-ABL MolecularMD MRDx continuaron en tratamiento con nilotinib durante 52 semanas más (fase de consolidación de nilotinib). 190 de los 215 pacientes (88,4%) entraron en la fase de RLT después de lograr una respuesta molecular profunda mantenida durante la fase de consolidación, definida por los siguientes criterios: -las 4 últimas evaluaciones trimestrales (tomadas cada 12 semanas) fueron al menos RM4.0 (BCR-ABL/ABL ≤ 0,01% EI) y se mantuvieron durante un año -la última evaluación fue RM4.5 (BCR-ABL/ABL ≤ 0,0032% EI) -no más de dos evaluaciones situadas entre RM4.0 y RM4.5 (0,0032% EI < BCR-ABL/ABL ≤ 0,01% EI) La variable primaria fue el porcentaje de pacientes en RMM a las 48 semanas después de iniciar la fase de remisión libre de tratamiento (RLT) (considerando como no respondedor a cualquier paciente que requirió reinicio del tratamiento).

Pacientes que entraron en fase de RLT	15	90
Semanas desde el inicio de la fase de RLT	48 semanas	264 semanas
Pacientes que mantienen RMM o mejor	98 (51,6%, [95% IC: 44,2; 58,9])	79 ^[2] (41,6%, 95% IC: 34,5; 48,9)
Pacientes que interrumpieron la fase de RLT	93 [1]	109
Por pérdida de RMM	88 (46,3%)	94 (49, 5%)
Por otros motivos	5	15
Pacientes que reiniciaron el tratamiento tras la pérdida de RMM	86	91
Recuperación de RMM	85 (98,8%)	90 (98,9%)
Recuperación de RM4.5	76 (88,4%)	84 (92,3%)

El tiempo en el que el 50% de todos los pacientes tratados recuperaron la RMM y la RM4.5 fue de 7 y 12.9 is, respectivamente. La tasa acumulada de RMM recuperada a las 24 semanas después del reinicio del ento fue del 97,8% (89/91 pacientes) y la RM4.5 recuperada a las 48 semanas fue del 91,2% (83/91 La estimación Kaplan-Meier de la mediana de supervivencia libre de tratamiento (SLT) fue de 120,1 semanas (IC 95%: 36,9, no estimable [NE]); 91 de 190 pacientes (47,9%) no tuvieron un evento de SLT.

Suspensión del tratamiento en pacientes adultos con LMC en fase crónica que han alcanzado una respuesta molecular profunda mantenida con nilotinib tras tratamiento previo con imatinib.

En un estudio abierto de un solo brazo, con 163 pacientes adultos de LMC Ph+ en fase crónica que fueron tratados con inhibidores de la tirosina quinasa durante ≥ 3 años (imatinib como tratamiento inhibidor de tirosina quinasa durante ≥ 3 años (imatinib como tratamiento inhibidor de tirosina quinasa inicial durante ≥ 3 con miditalib en el momento del cambio a nilotinib, después se cambió a nilotinib durante al menos dos años) y se alcanzó RM4.5 con nilotinib, medido con el test de BCR-ABL MolecularMD MRDx, continuando con nilotinib durante 52 semanas más (fase de consolidación con nilotinib). 126 de 163 pacientes (77,3%) entraron en la fase de remisión libre de tratamiento tras alcanzar una respuesta molecular profunda mantenida durante la fase de consolidación, definida por el siguiente criterio: siguiente criterio.
-Las 4 últimas evaluaciones trimestrales (tomadas cada 12 semanas) no mostraron pérdida confirmada de RM4.5 (BCR-ABL/ABL ≤ 0,0032% EI) durante un año.
La variable primaria fue la proporción de pacientes sin pérdida confirmada de RM4.0 o pérdida de RMM dentro de las 48 semanas siguientes a la suspensión del tratamiento.

Tabla 12: Remisión libre de tratamiento tras tratamiento con nilotinib después de un tratamiento previo Pacientes que entraron en fase de RLT

Semanas desde el inicio de la fase de RLT

48 semanas

264 semanas

264 semanas

264 semanas

Pacientes que entraron en fase de RLT

48 semanas

264 semanas

37 (57,9%, [95% IC: 48,8; 66,7])

54 (42,9% [54/126, 95% IC: 34,1; 52,0]) Pacientes que mantienen HMM, 100 00000 de RM4.0, y sin reiniciar con nilotinib de RM4.0, y sin reiniciar con nilotinib Pacientes que interrumpieron la fase de RLT Par párdida confirmada de RM4.0 o pérdida de RMM Por pérdida confirmada de RM4.0 o pérdida de RMM Por otros motivos Pacientes que reiniciaron el tratamiento tras la pérdida de RMM o pérdida confirmada de RM4.0 Recuperación de RM4.0 Recuperación de RM4.5 48 (94,1%) 47 (92,2%) 11 dos pacientes tuvieron RMM (valoración por PCR) a la semana 264 pero se interrumpieron más tarde y no hubo más valor

La mediana de tiempo de Kaplan-Meier estimada para recuperar RM4.0 y RM4.5 con nilotiniib fue de 11,1 semanas (IC del 95%: 8,1, 12,1) y 13,1 semanas (IC del 95%: 12,0, 15,9), respectivamente. La tasa acumulada de RM4 y RM4.5 recuperada en la semana 48 del reinicio del tratamiento fue de 94,9% (56/59 pacientes) y 91,5% (54/59 pacientes), respectivamente. La mediana de supervivencia libre de tratamiento (SLT) de Kaplan-Meier estimada es de 224 semanas (95% IC: 39,9, NE); 63 de 126 pacientes (50,0%) no tuvieron un evento de SLT.

Población pediátrica
En el estudio pediátrico principal realizado con nilotinib, un total de 58 pacientes de 2 a < 18 años de edad (25 pacientes con LMC Ph+ recién diagnosticada en fase crónica y 33 pacientes con LMC Ph+ resistente a imatinib/dasatinib o intolerante a imatinib/dasatinib o intolerante a imatinib/dasatinib o dos veces al día, redondeada a la dosis de 50 mg más cercana (hasta una dosis única máxima de 400 mg). Los datos clave del estudio se resumen en la Tabla 13. Tabla 13: Resumen de los resultados del estudio pediátrico principal realizado con nilotinib

LMC Ph + recién diagnosticada en fase LMC Ph + resistente o intolerante en crónica (n = 25) 51.9 (1.4 - 61.2) Mediana de tiempo en tratamiento en meses (rango) Mediana (rango) intensidad de la dosis real 377.0 (149 - 468) 436.9 (196 - 493) (mg/m²/día)
Intensidad de la dosis relativa (%)
comparada con la dosis de 230 mg/m² dos
veces al día
Mediana (rango) 82.0 (32-102) 12 (48.0%) 19 (57.6%) Número de pacientes con >90%

RMM (BCR-ABL/ABL ≤ 0,1% EI) en ciclo 60%. (38.7. 78.9) 48.5%. (30.8. 66.5) RMM (BCR-ABL/ABL ≤ 0,1% Etp en claud 12,1(C de 95%) 64,0 %, (42,5,82,0) RMM en ciclo 12, (IC de 95%) 64,0 %, (42,5,82,0) RMM en ciclo 66, (IC de 95%) 76,0 %, (54,9, 90,6) Mediana de tiempo a RMM en meses (IC de 95%) 5,56 (5,52, 10,84) N² de pacientes (%) que alcanzaron RM4.0 14 (56,0%) (BCR-ABL/ABL ≤ 0,01% Et) en ciclo 66 N² de pacientes (%) que alcanzaron RM4.5 11 (44,0%) 2,79 (0,03, 5,75) 9 (27,3%) 4 (12.1%) (BCR-ABL/ABL ≤ 0,0032% EI) en ciclo 66 3 de 19 Ninguno de 20 alcanzaron RMM Mutación emergente mientras tratamiento Progresión de la enfermedad mientras trat Ninguno
1 paciente progresó a AP/BC tras
10,1 meses de tratamiento coincidió con la definición técnica de progresión a AP/BC* Supervivencia giobai Nº de hallazgos Muertes en tratamier Muertes durante seg

*un paciente coincidió temporalmente con la definición técnica de progresión a FA/CB (debido al aumento en el recuento de basófilos), un mes después del inicio de nilotinib (con interrupción temporal del tratamiento de 13 dias durante el primer ciclo). El paciente permaneció en el estudio, cuando, volvió a fase crónica y estuvo en RHC y RCC en el ciclo de tratamiento de nilotinib.

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 oral (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,) y el Área bajo la Curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo (AUC) 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"

DistribuciónEl cociente sangre/plasma de Nilotinib es de 0,71. Los experimentos *in vitro* indican que el grado de unión a proteínas plasmáticas es del 98%.

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, con una posible contribución menor de CYP2C8. 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 (94% de la dosis). 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.

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 (AUC) 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. 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.

Poblaciones especiales Población pediatrica
Después de la administración de 230 mg/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. DATOS PRECLINICOS SOBRE SEGURIDAD ELICITIO SOURCE SEQURIDAD ha sido objeto de estudios de seguridad farmacológica, de toxicidad dosis repetidas, de icidad, de toxicidad en la reproducción (ver "FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA"), de cidad y carcinogenicidad en ratas y ratones.

Raras Induración de las mamas
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Seguridad farmacológica 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, basadas en el bloqueo de las corrientes hERG y prolongación de la duración del potencial de acción en corazones de conejo aislados, por Nilotinib. No se observaron efectos 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.

Estudios de toxicidad a dosis repetidas

Los estudios de toxicidad con dosis repetidas de hasta 4 semanas de duración en perros y de hasta 9 meses de duración en monos cynomolgus revelaron que el hígado es el órgano más afectado por Nilotinib. Entre las anomalías observadas cabe citar una mayor actividad de la alanina-aminotransferas 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 bioquimicas 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 tartados 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.

Estudios de genotoxicidad
Estudios de genotoxicidad realizados en sistemas bacterianos *in vitro* y en sistemas de células de mamíferos *in vitro*, con y sin activación metabólica, no revelaron evidencia alguna de potencial mutagénico de Nijotinih.

Estudios de carcinogenicidad

En el estudio de carcinogenicidad

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 AUC, 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 AUC) 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 epitella).
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 AUC) 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 on neoplásicas fueron la piel, (hiperplasia epidérmica), los dientes en crecimiento (degeneración o atrofía 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 de toxicidad para la reproducción y la fertilidad
Nilotinib no indujo teratogenicidad, pero mostró embrio y fetotoxicidad a dosis que también mostraron toxicidad
materna. Se observó un aumento en las pérdidas post implantación en estudios de fertilidad, con tratamiento
en machos y hembras, y en el estudio de embriotoxicidad, con tratamiento de hombras. En los estudios de
embriotoxicidad se observó letalidad embriológica y efectos fetales (principalmente disminución del peso fetal,
fusión prematura de los huesos faciales (fusión huesos maxilar superior/cigomático) cambios viscerales y
esqueléticos) en ratas y un aumento de la resorción de fetos y modificaciones esqueléticas en conejos. En un
estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas, la exposición materna a Nilotinib causó una reducción en le peso
corporal de las crías con cambios asociados en los parámetros de desarrollo físico, así como una reducción
en los índices de apareamiento y fertilidad de las crías. La exposición a Nilotinib en hembras a Niveles de No
Observación de Efectos Adversos fue generalmente menor o igual a la de los humanos a dosis de 800 mg/día.
No se observaron efectos sobre el recuento/movilidad espermática ni sobre la fertilidad en ratas macho o
hembra hasta la dosis más alta probada, aproximadamente 5 veces la dosis recomendada en humanos.

Estudios en animales jóvenes

En un estudio sobre desarrollo juvenil, se administró Nilotinib por sonda a ratas jóvenes desde 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. Además de los parámetros estándar del estudio, se llevaron a cabo evaluaciones de elementos de referencia del desarrollo, eflectos sobre el SNC, el apareamiento y la fertilidad. En base a una reducción del peso corporal en ambos géneros y un retraso en la separación prepucial en machos (que puede asociarse con una reducción del peso) se consideró que la mayor dosis que no produjo efectos evidentes en ratas jóvenes era de 6 mg/kg/día. Los animales jóvenes no mostraron una sensibilidad aumentada a Nilotinib comparado con los adultos. Además, el perfil de toxicidad en ratas jóvenes fue comparable al observado en ratas adultas.

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 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.

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

En Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse a los centros de Toxicología:

-Hospital Posadas. Centro Nacional de Intoxicaciones 0800-333-0160

-Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutlérrez". Unidad de Toxicología 0800-444-8694 (TOXI)

-Hospital de Agudos "J. A. Fernández". División de Toxicología (011) 4808-2655/4801-7767

-Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde". Unidad de Toxicología (011) 4300-2115/4362-6063 int 6217

En Uruguay: Centro de Toxicología CIAT: Tel. 1722.

PRESENTACIONES
LINOTAX® 50 mg: Envase de 120 cápsulas, que contiene 3 estuches de 40 cápsulas duras tapa de color azul y cuerpo de color blanco.
En Uruguay: Dosis de 50mg no disponible.
LINOTAX® 150 mg: Envase de 120 cápsulas, que contiene 3 estuches de 40 cápsulas duras de tapa color escarlata y cuerpo color escarlata. LINOTAX* 200 mg: Envase de 120 cápsulas, que contiene 3 estuches de 40 cápsulas duras de tapa color amarillo y cuerpo color amarillo.

Conservación Conservar a temperatura ambiente no mayor a 30°C, en su envase original. TODO MEDICAMENTO DEBE CONSERVARSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

En Argentina: Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº 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.

