NILOTINIB VARIFARMA®
NILOTINIB 150/200mg
Cápsulas duras

VENTA BAJO RECETA — INDUSTRIA ARGENTINA

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA
Cada cápsula dura de **NILOTINIB VARIFARMA®** 50 mg contiene:

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

Cada cápsula dura de **NILOTINIB VARIFARMA®** 150 mg contiene:

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

Cada cápsula dura de **NILOTINIB VARIFARMA®** 200 mg contiene:

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

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

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
Posología
NILOTINIB VARIFARMA® está disponible en tres concentraciones (50 mg, 150 mg y 200 mg).
El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con Leucemia Mieloide Crónica (LMC).
Si estuviera indicado clínicamente, **NILOTINIB VARIFARMA®** se puede administrar junto con factores de crecimiento hematopoyético, como la eritropoyetina o el G-CSF (Factor estimulante de colonias granulocíticas); asimismo, puede administrarse como Hidroxiurea o Anagrelida.
Se recomienda supervisar la respuesta de los pacientes con LMC Ph+ al tratamiento con **NILOTINIB VARIFARMA®** de manera sistemática y cuando se modifique la terapia, a fin de identificar las respuestas sub-óptimas, la pérdida de la respuesta a la terapia, la falta de cumplimiento del tratamiento por parte del paciente y las posibles interacciones farmacológicas. El adecuado tratamiento de la LMC dependerá de los resultados de esta supervisión.

Población destinataria general
Posología en pacientes adultos con LMC Ph+ en Fase Crónica (FC) recién diagnosticada
La dosis recomendada de **NILOTINIB VARIFARMA®** es de 300 mg dos veces al día (ver "Propiedades farmacocinéticas"). El tratamiento debe continuar mientras se obtenga beneficio clínico o hasta que ocurra una toxicidad inaceptable.
Posología en pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica de reciente diagnóstico que han logrado una respuesta molecular pronunciada y sostenida (RM 4.5)
Puede considerarse la discontinuación del tratamiento en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que hayan recibido 300 mg de **NILOTINIB VARIFARMA®** 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 VARIFARMA®** debe ser realizada por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con LMC (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO" y, "PRECAUCIONES")
Los pacientes elegibles para discontinuar el tratamiento con **NILOTINIB VARIFARMA®** deben ser monitoreados para niveles de transcriptos de BCR-ABL y del hemograma completo (incluida la fórmula leucocitaria) mensualmente durante un año, cada 6 semanas durante el segundo año y cada 12 semanas de allí en más. Se debe realizar el monitoreo de los niveles de transcriptos de BCR-ABL con un test diagnóstico de tipo cuantitativo, validado para la medición de los niveles de Respuesta Molecular (RM) de acuerdo a la Escala Internacional. (EI) con una sensibilidad de al menos RM 4.5. Para los pacientes que dejen de presentar una RM 4.0 pero no la Respuesta Molecular Mayor (RMM) durante la fase libre de tratamiento, se deben monitorear los niveles de transcriptos de BCR-ABL cada 2 semanas hasta que los niveles regresen a un rango de RM 4.0 y RM 4.5. Los pacientes que mantengan los niveles de BCR-ABL entre la RMM y RM 4.0 por un mínimo de 4 mediciones consecutivas pueden volver al esquema de monitoreo original.
Los pacientes que dejen de presentar la RMM deben reanudar el tratamiento en las 4 semanas siguientes al momento en que se establece que ocurrió la pérdida de la remisión. La terapia de **NILOTINIB VARIFARMA®** 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 VARIFARMA®** deben ser monitoreados mensualmente para los niveles de transcriptos de BCR-ABL hasta que se reestablezca la RMM (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO", "PRECAUCIONES").
Posología en los pacientes adultos con LMC Ph+ en FC o en FA resistentes o intolerantes a por los menos un tratamiento previo, incluido el tratamiento con Imatinib
La dosis recomendada de **NILOTINIB VARIFARMA®** es de 400 mg dos veces al día (ver "Propiedades farmacocinéticas"). El tratamiento debe continuar mientras se obtenga beneficio clínico o hasta que ocurra una toxicidad inaceptable.
*Posología en pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica que han logrado una respuesta molecular pronunciada y sostenida (RM 4.5) con **NILOTINIB VARIFARMA** después de la terapia previa con Imatinib*
Cabe la posibilidad de considerarse la discontinuación de tratamiento en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que hayan recibido **NILOTINIB VARIFARMA®** durante por lo menos 3 años si se ha logrado una respuesta molecular pronunciada y sostenida durante un año como mínimo inmediatamente antes de discontinuar la terapia. La discontinuación de **NILOTINIB VARIFARMA®** debe ser realizada por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con LMC (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO" y "PRECAUCIONES").
Los pacientes elegibles para la discontinuación del tratamiento con **NILOTINIB VARIFARMA®** deben ser monitoreados para los niveles de transcriptos de BCR-ABL y del hemograma completo (incluida la fórmula leucocitaria) una vez por mes durante el primer año, cada 6 semanas durante el segundo año y cada 12 semanas de allí en más. Se debe realizar el monitoreo de los niveles de transcriptos de BCR-ABL con un test diagnóstico de tipo cuantitativo, validado para la medición de los niveles de respuesta molecular de acuerdo a la Escala Internacional (EI) con una sensibilidad de al menos RM 4.5.
Los pacientes con pérdida confirmada de RM 4.0 (dos determinaciones sucesivas separadas por al menos 4 semanas que muestren pérdida de RM 4.0) o con pérdida de RMM deben reanudar el tratamiento dentro de las 4 semanas siguientes al momento en que se establece que ocurrió la pérdida de la remisión. La terapia con **NILOTINIB VARIFARMA®** debe reiniciarse con una dosis de 300 mg o 400 mg dos veces al día. Los pacientes que reinician el tratamiento con **NILOTINIB VARIFARMA®** deben ser monitoreados mensualmente para niveles de transcriptos de BCR-ABL hasta que se reestablezcan la RMM o la RM 4.0 anteriores (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO" y "PRECAUCIONES").
Posología en los pacientes pediátricos con LMC Ph+ en fase crónica de reciente diagnostico o con LMC Ph+ en fase crónica resistente o intolerante
En los pacientes pediátricos, la dosis se determina caso por caso según la superficie corporal (mg/m²). La dosis recomendada de **NILOTINIB VARIFARMA®** 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 VARIFARMA®** de diferentes concentraciones. El tratamiento debe mantenerse mientras se observe beneficio clínico o hasta que parezca una toxicidad inaceptable.
No hay experiencia en el tratamiento de pacientes menores de 2 años.

Tabla 1: Esquema para la administración de 230 mg/m² de NILOTINIB VARIFARMA® dos veces al día.

Superficie corporal (SC)	Dosis en mg (dos veces al día)
Hasta 0,32 m²	50 mg
0,33 a 0,54 m²	100 mg
0,55 a 0,76 m²	150 mg
0,77 a 0,97 m²	200 mg
0,98 a 1,19 m²	250 mg
1,20 a 1,41 m²	300 mg
1,42 a 1,63 m²	350 mg
≥ 1,64 m²	400 mg

Recomendaciones de vigilancia y ajuste de la dosis
Se recomienda realizar un Electrocardiograma (ECG) antes de iniciar el tratamiento con **NILOTINIB VARIFARMA®** y repetirlo al cabo de 7 días, según proceda clínicamente. Es necesario corregir la hipopotasemia y la hipomagnesemia antes de administrar **NILOTINIB VARIFARMA®** y vigilar periódicamente las concentraciones sanguíneas de potasio y magnesio durante el tratamiento, especialmente en los pacientes propensos a dichas anomalías electrolíticas (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO" y "PRECAUCIONES").
Se han notificado aumentos en la concentración sérica del colesterol total con la administración de cápsulas duras de Nilotinib (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO" y "PRECAUCIONES"). Los perfiles lipídicos deben ser determinados antes de iniciar la terapia con **NILOTINIB VARIFARMA®**, y se evaluarán de nuevo a los 3 y a los 6 después de iniciar la terapia y por lo menos anualmente durante la terapia crónica.
Se han notificado aumentos de la glucemia con la administración de cápsulas duras de Nilotinib (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO" y "PRECAUCIONES"). Los niveles de glucosa deben ser evaluados antes de iniciar el tratamiento con **NILOTINIB VARIFARMA®** y monitoreados durante el tratamiento.
Debido a la posible ocurrencia de Síndrome de Lisis Tumoral (SLT) se recomienda la corrección de la deshidratación clínicamente significativa y el tratamiento de los niveles altos de ácido úrico antes de iniciar la terapia con **NILOTINIB VARIFARMA®**. (ver "REACCIONES ADVERSAS")
Puede ser necesario suspender transitoriamente la administración o reducir la dosis de **NILOTINIB VARIFARMA®** en caso de toxicidad hematológica (neutropenia, trombocitopenia) no relacionadas con sin relación con la enfermedad de base (ver Tabla 2).

Tabla 2: Ajustes posológicos debidos a neutropenia y trombocitopenia

Pacientes adultos con: -LMC en FC de reciente diagnóstico, tratada con 300 mg dos veces al día -LMC en FC en pacientes resistentes o intolerantes, tratados con 400 mg dos veces al día	RAN* <1x10⁹/L o recuento de plaquetas <50x10⁹/L	**1.**Suspenda **NILOTINIB VARIFARMA®** y vigile el hemograma. **2.**Reanude en un plazo de 2 semanas con la dosis previa cuando el RAN sea >1x10⁹/L o el recuento de plaquetas **50x10⁹/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* <0,5x10⁹/L o recuento de plaquetas <10x10⁹/L	**1.**Suspenda **NILOTINIB VARIFARMA®** y vigile el hemograma. **2.**Reanude en un plazo de 2 semanas con la dosis previa cuando el RAN sea >1,0x10⁹/L o el recuento de plaquetas >20x10⁹/L. 3.Si las cifras del hemograma permanecen bajas, puede ser necesario reducir la dosis a 400 mg una vez al día.
Pacientes pediátricos con: - LMC en FC de reciente diagnóstico, tratada con 230 mg/m² dos veces al día. -LMC en FC en pacientes resistentes o intolerantes, tratados con 230 mg/m² dos veces al día.	RAN* <1x10⁹/L y/o recuento de plaquetas <50x10⁹/L	**1.**Suspenda **NILOTINIB VARIFARMA®** y vigile el hemograma. **2.**Reanude en un plazo de 2 semanas con la dosis previa cuando el RAN sea >1,5x10⁹/L o el recuento de plaquetas>75x10⁹/L. 3.Si las cifras del hemograma permanecen bajas, puede ser necesario reducir la dosis a 230 mg/m² una vez al día. 4.Si el evento aparece después de la reducción de dosis, contemple la conveniencia de retirar permanentemente el tratamiento.

*RAN = Recuento Absoluto de Neutrófilos.

En caso de toxicidad no hematológica moderada o severa clínicamente significativa, se debe suspender la administración de **NILOTINIB VARIFARMA®**, y los pacientes deben ser monitoreados y tratados adecuadamente. Si la dosis anterior era de 300 mg dos veces al día (en el caso de pacientes adultos con LMC en fase crónica de reciente diagnóstico), o de 400 mg dos veces al día (en el caso de pacientes adultos con LMC en fase crónica o acelerada resistente o intolerante) o de 230 mg/m² dos veces al día (en el caso de pacientes pediátricos), una vez resuelta la toxicidad, el tratamiento puede reanudarse con dosis de 400 mg una vez al día si se trata de adultos o con dosis de 230 mg/m² una vez al día si se trata de pacientes pediátricos. Si la dosis anterior era de 400 mg una vez al día (en el caso de pacientes adultos) o de 230 mg/m² una vez al día (en el caso de pacientes pediátricos), el tratamiento debe ser discontinuado.
Si fuera adecuado clínicamente, se debe intentar volver a aumentar la dosis a 300 mg (LMC Ph+ en FC de reciente diagnóstico) o 400 mg (LMC Ph+ en FC o en FA en pacientes resistentes o intolerantes) dos veces al día en pacientes adultos o a 230 mg/m² dos veces al día si se trata de pacientes pediátricos.
Aumento de lipasa sérica: Si el aumento es de grado 3 o 4, en los pacientes adultos se debe reducir la dosis a 400 mg una vez al día o bien la suspensión del tratamiento. En los pacientes pediátricos, el tratamiento debe interrumpirse hasta que el evento sea grado ≤ 1. A partir de ese momento, si la dosis anterior era de 230 mg/m² dos veces al día, el tratamiento puede reanudarse con 230 mg/m² una vez al día. Si la dosis anterior era de 230 mg/m² una vez al día, el tratamiento debe ser discontinuado. Se deben hacer análisis de lipasa plasmática una vez por mes o según procesa clínicamente (ver "PRECAUCIONES" y "REACCIONES ADVERSAS")
Aumento de bilirrubina y transaminasas hepáticas: Si el aumento de las concentraciones de bilirrubina o de transaminasas hepáticas es de grado 3 o 4 en pacientes adultos, se debe reducir la dosis a 400 mg una vez al día o interrumpir el tratamiento. En caso de aumento de las concentraciones de bilirrubina de grado ≥ 2 o aumento de transaminasas hepáticas de grado ≥ 3 en pacientes pediátricos, se debe interrumpir el tratamiento hasta que los valores sean de grado ≤ 1. A partir de ese momento, si la dosis anterior era de 230 mg/m² dos veces al día, el tratamiento puede reanudarse con 230 mg/m² una vez al día. Si la dosis anterior era de 230 mg/m² una vez al día y la recuperación a grado ≤ 1 demora más de 28 días, el tratamiento debe discontinuarse. Se deben hacer pruebas de bilirrubina y de transaminasas hepáticas una vez al mes o según proceda clínicamente (ver "REACCIONES ADVERSAS").

Poblaciones especiales
Insuficiencia renal
No se han realizado estudios clínicos en pacientes con insuficiencia renal. En los estudios clínicos se excluyó a los pacientes con concentraciones séricas de creatinina más de 1,5 veces mayores que el límite superior del intervalo normal de valores. Puesto que Nilotinib y sus metabolitos sólo son excretados por vía renal en cantidad reducida, no cabe esperar una reducción de la depuración corporal total en los pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática
La insuficiencia hepática ejerce un moderado efecto en la farmacocinética de Nilotinib. No se considera necesario proceder a ajustes de dosis en los pacientes con disfunción hepática, pero hay que ser prudentes a la hora de administrarles el tratamiento (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO" y "PRECAUCIONES").

Trastornos cardíacos
No se admitieron en los ensayos clínicos pacientes con cardiopatías no controladas o importantes tales como infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho inestable o bradicardia clínicamente significativa.
Se debe tener precaución en los pacientes con anomalías cardíacas importantes (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO" y "PRECAUCIONES").

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

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

Forma de administración
NILOTINIB VARIFARMA® debe tomarse dos veces al día, cada 12 horas aproximadamente, y no debe ingerirse con alimentos. Las cápsulas deben ingerirse enteras con un poco de agua. No se deben consumir alimentos durante por lo menos 2 horas antes y como mínimo 1 hora después de cada toma (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO" y "PRECAUCIONES" e "Interacciones").
En el caso de pacientes incapaces de ingerir las cápsulas, puede dispersarse el contenido de cada una de ellas en una cucharadita de té de puré de manzana y debe tomarse de inmediato. No debe utilizarse ningún alimento que no sea puré de manzana ni más de una cucharadita de té de éste (ver "Propiedades farmacocinéticas").
Si se omite una dosis, el paciente no debe tomar una dosis adicional. Sino la dosis usual siguiente que le ha sido prescripta.

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO
Mielosupresión
El tratamiento con Nilotinib cápsulas duras se asocia a menudo con trombocitopenia, neutropenia y anemia (de grado 3 o 4, según los Criterios Comunes de Toxicidad (CCT) del Instituto Nacional de Cáncer (INC) de Estado Unidos), que aparecen con mayor frecuencia en los pacientes con LMC esistentes o intolerantes a Imatinib, y en particular en aquellos con LMC en FA. Se debe realizar un hemograma completo cada 2 semanas durante los primeros 2 meses y luego una vez por mes o cuando sea clínicamente conveniente. La mielosupresión generalmente es reversible y usualmente se puede controlar mediante interrupción temporaria de la terapia o con reducción de la dosis (ver "POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION").
Prolongación del intervalo QT
Los datos *in vitro* publicados, indican que Nilotinib puede prolongar la Repolarización Ventricular Cardíaca (el intervalo QT).
En un estudio de Fase III publicado, realizado en pacientes con LMC Ph+ en FC recién diagnosticada, la variación del intervalo QTcF medio cronopromediado (cronopromediado significa que es el promedio de los valores de QTcF medidos en un período de tiempo) en estado de equilibrio con respecto al valor inicial fue de 6 mseg en el grupo tratado con 300 mg de Nilotinib dos veces al día. Con la dosis recomendada de 300 mg dos veces al día ningún paciente presentó un QTcF absoluto >480 mseg ni se observaron episodios de taquicardia helicoidal *(Torsade de Pointes).*
En el estudio Fase II publicado, con pacientes con LCM en FC o FA, resistentes o intolerantes a Imatinib y tratados con Nilotinib 400 mg dos veces al día, la variación de intervalo QTcF medio cronopromediado en el estado de equilibrio con respecto a la cifra inicial (promediando los valores de cada individuo en diferentes momentos) fue de 5 mseg para los pacientes con LMC en FC y de 8 mseg para los pacientes con LMC en FA. En 4 de tales pacientes (<1 %) se observó un QTcF>500 mseg.
En un estudio realizado en voluntarios sanos con exposiciones comparables a las de los pacientes, la variación del intervalo QTcF medio con respecto a la cifra inicial (promediando los valores de cada individuo en diferentes momentos), tras restar el valor obtenido con el placebo, fue de 7 mseg ((IC≥4 mseg). No se observaron QTcF>450 mseg en ningún paciente. Tampoco se observaron arritmias clínicamente importantes en el curso del ensayo. Especialmente no se observaron episodios de taquicardia helicoidal *(Torsade de Pointes)*, ni pasajeros ni continuos.
Puede producirse una prolongación clínicamente significativa del intervalo QT cuando **NILOTINIB VARIFARMA®** se administra inadecuadamente con alimentos o con inhibidores potentes del CYP3A4 o con medicamentos capaces de prolongar dicho intervalo, por ello la administración concomitante debe evitarse (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO", "PRECAUCIONES" y "Efectos de la ingesta de alimentos").
La presencia de hipopotasemia o hipomagnesemia puede poner en riesgo a los pacientes y que estos desarrollen prolongación del intervalo QT (ver "POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION".
NILOTINIB VARIFARMA® debe utilizarse con cuidado en los pacientes que presentan una prolongación del intervalo QTc o que son muy propensos a presentarla, como son aquellos:
-Con síndrome de intervalo QT largo.
-Con cardiopatías no controladas o importantes tales como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho inestable o bradicardia clínicamente significativa.
-En tratamiento con fármacos antiarrítmicos u otras sustancias que puedan provocar una prolongación del intervalo QTc.
Se recomienda un control cuidado del efecto sobre el intervalo QTc y realizar un ECG basal antes de iniciar el tratamiento con Nilotinib y según esté clínicamente indicado. La hipopotasemia o hipomagnesemia deberán corregirse antes de la administración de **NILOTINIB VARIFARMA®** y deberán controlarse periódicamente durante el tratamiento.
Muerte súbita
En los ensayos clínicos, se han notificado casos poco frecuentes de muerte súbita (de 0,1% al 1%) en pacientes con LMC en FC o FA resistentes o intolerantes a Imatinib y tratados con cápsulas de Nilotinib, que tenía antecedentes personales de cardiopatía o factores de riesgo cardíaco importantes. Con frecuencia esos pacientes padecían otras enfermedades además de la hemopatía maligna de fondo o estaban siendo tratados con otros fármacos. Las anomalías de la re-polarización ventricular pueden haber sido factores contribuyentes. Según la exposición posterior a la comercialización en pacientes/años, la tasa estimada de notificación espontánea de muerte súbita es de 0,02% pacientes/año. En una publicación de un estudio de Fase III realizado en pacientes con LMC Ph+ en FC recién diagnosticada no hubo casos de muerte súbita. **Eventos cardiovasculares**
Se han notificado eventos cardiovasculares tanto en un ensayo aleatorizado de Fase III con Nilotinib en pacientes recientemente diagnosticados con LMC como durante la comercialización de Nilotinib cápsulas duras. En dicho ensayo clínico publicado, con una mediana de tiempo de tratamiento de 60,5 meses los eventos cardiovasculares de grado 3 o 4 registrados, incluyeron arteriopatía periférica oclusiva crónica (el 1,4% y el 1,1%, respectivamente, con 300 mg y 400 mg dos veces al día), cardiopatía isquémica (el 2,2% y el 6,1%, respectivamente, con 300 mg y 400 mg dos veces al día) y eventos cerebrovasculares isquémicos (el 1,1% y el 2,2%, respectivamente, con 300 mg y 400 mg dos veces al día). Si ocurren signos o síntomas agudos de eventos cardiovasculares aconsejar a los pacientes buscar atención médica inmediata. El estado cardiovascular de los pacientes debe ser evaluado y los factores de riesgo cardiovascular deben ser monitoreados y activamente manejados durante la terapia con **NILOTINIB VARIFARMA®** de acuerdo a los lineamientos estándares (ver "POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION").
Retención de Líquidos
En un estudio de Fase III en pacientes con LCM recientemente diagnosticada hubo casos infrecuentes (entre el 0,1 y el 1,0%) de formas severas de retención de líquidos que guardaban relación con el fármaco, cómo derrame pleural, edema pulmonar y derrame pericárdico. En las comunicaciones recibidas desde la comercialización de Nilotinib cápsulas duras se mencionan eventos similares. Todo aumento rápido e inesperado del peso corporal deberá investigarse cuidadosamente. Si durante el tratamiento con Nilotinib aparecen signos de retención de líquido severa, se evaluará la causa y se tratará al paciente en consecuencia (ver "POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION").
Reactivación de Hepatitis B
Se han producido reactivaciones de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus, luego de recibir un inhibidor de la Tirosina Quinasa (TKI) BCR-ABL, como Nilotinib. Algunos casos relacionados con fármacos de la clase de los inhibidores de la Tirosina Quinasa (TKI) BCR-ABL evolucionaron hacia una insuficiencia hepática aguda o una hepatitis fulminante que requirió un trasplante hepático o tuvo un desenlace mortal (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Es necesario hacer una prueba de detección de la infección por el virus de la hepatitis B en los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Nilotinib. Los pacientes que, en la actualidad, estén recibiendo un tratamiento con Nilotinib, deben someterse a una prueba de detección inicial de la infección por el virus de la hepatitis B para identificar portadores crónicos del virus. Es necesario consultar a un experto en enfermedades hepáticas y en el tratamiento de hepatitis B antes de iniciar el tratamiento en los pacientes con serología positiva de anticuerpos contra el virus de la hepatitis B (incluidos los pacientes con enfermedad activa) y en los pacientes que den positivo en una prueba de detección de la hepatitis B durante el tratamiento. Los portadores del virus de hepatitis B que requieran tratamiento con Nilotinib deben ser monitoreados atentamente para detectar signos o síntomas de la infección activa de hepatitis B durante la terapia y por varios meses luego de terminar la terapia.
Monitoreo especial de pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica que han logrado una respuesta molecular profunda y sostenida
Requisitos para la discontinuación del tratamiento
En los pacientes elegibles en quienes se ha podido confirmar que expresan los típicos transcriptos BCR-ABL, e13a2/b2a2 o e14a2/b3a2, puede considerarse la posibilidad de retirar el tratamiento. Es necesario que los pacientes expresen los transcriptos típicos BCR-ABL para que se pueda cuantificar el nivel de expresión de la oncoproteína BCR-ABL, evaluar el grado de respuesta molecular y determinar la posible pérdida de la remisión molecular después de la discontinuación del tratamiento con **NILOTINIB VARIFARMA®**.
Monitoreo de los pacientes que discontinuaron el tratamiento
La monitorización de las concentraciones de transcritos BCR-ABL en pacientes elegibles para la discontinuación del tratamiento, el monitoreo de los niveles de transcriptos de BCR-ABL se hará con una prueba diagnóstica cuantitativa validada a fin de determinar el grado de respuesta con una sensibilidad molecular de por lo menos una RM 4.5. Es necesario determinar las concentraciones de transcritos BCR-ABL antes y durante el período de retirada de la terapia (ver "POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION").
La pérdida de RMM (Respuesta Molecular Mayor) o la pérdida confirmada de RM 4.0 (dos determinaciones sucesivas efectuadas dejando transcurrir al menos 4 semanas entre ambas confirman dicha pérdida desencadenará la reanudación del tratamiento en las 4 semanas siguientes al momento en que ocurrió la perdida de la remisión. Se requiere un monitoreo frecuente de las concentraciones de niveles de transcriptos BCR-ABL y del hemograma completo (incluida la fórmula leucocitaria) para detectar la posible pérdida de la remisión (ver "POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION"). Los pacientes que no alcancen la RMM después de tres meses tras la reanudación del tratamiento deben someterse a pruebas de detección de mutaciones que afectan el dominio quinásico de la proteína BCR-ABL.

Poblaciones especiales
Pacientes pediátricos
Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento prolongado con cápsulas de Nilotinib en pacientes pediátricos. Se han notificado casos de retraso del crecimiento en pacientes pediátricos tratados con Nilotinib. Se recomienda la vigilancia estrecha del crecimiento en los pacientes pediátricos que reciban tratamiento con **NILOTINIB VARIFARMA®**.
Análisis de laboratorio y vigilancia
Lípidos en sangre
En un estudio de Fase III en pacientes con diagnóstico reciente de LMC, el 1,1% de los pacientes tratados con 400 mg de Nilotinib dos veces al día tenían elevaciones de grado 3 o 4 en el grupo que recibió la dosis de 300 mg dos veces al día (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Se recomienda determinar el perfil lipídico antes de iniciar el tratamiento con **NILOTINIB VARIFARMA®**, y evaluarlo de nuevo a los 3 y a los 6 meses de iniciar la terapia y, por lo menos, anualmente a partir de entonces durante el tratamiento prolongado (ver "POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION"). Si es necesario administrar un inhibidor de la Hidroximetilglutaril-CoA (HMG CoA) reductasa (es decir, agente que disminuye los lípidos) consulte la sección interacciones antes de comenzar el tratamiento, ya que ciertos fármacos inhibidores de HMG CoA reductasa son metabolizados por la vía de la CYP3A4. Glucemia
En un estudio de Fase III en pacientes con LMC recién diagnosticada, el porcentaje de ellos que presentó un aumento de la glucemia de grado 3 o 4 fue del 6,9% entre los tratados con 400 mg de Nilotinib dos veces al día y del 7,2% entre los tratados con 300 mg de Nilotinib dos veces al día. Se recomienda evaluar los niveles de glucosa antes de iniciar el tratamiento con **NILOTINIB VARIFARMA®** y monitoreado a lo largo del tratamiento según esté indicado desde el punto de vista clínico (ver "POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION"). Si los resultados de los análisis indican que es necesario instaurar un tratamiento, el médico deberá atenerse a las normas de práctica clínica y las directrices terapéuticas locales.
Interacciones farmacológicas
Debe evitarse la administración de **NILOTINIB VARIFARMA®** con inhibidores potentes del CYP3A4 y con fármacos capaces de prolongar el intervalo QT, como los antiarrítmicos (ver "POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION"). Si fuera necesario administrar un tratamiento con dichos fármacos, se recomienda suspender el tratamiento con **NILOTINIB VARIFARMA®** (ver "Interacciones"). Si no fuera posible interrumpir momentáneamente el tratamiento con **NILOTINIB VARIFARMA®**, 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 VARIFARMA®** con inductores potentes del CYP3A4 probablemente reduzca la exposición a Nilotinib de forma clínicamente significativa. Así pues, en los pacientes tratados con **NILOTINIB VARIFARMA®**, 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 VARIFARMA®** no debe administrarse con alimentos (ver "POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION" e "Interacciones") y debe tomarse 2 horas después de una comida. No se deben consumir alimentos hasta por lo menos 1 hora después de cada toma. Se debe evitar siempre el jugo de pomelo y otros alimentos que puedan inhibir el CYP3A4.

PRECAUCIONES
Insuficiencia hepática
La insuficiencia hepática ejerce un efecto limitado en la farmacocinética de Nilotinib. En sujetos con disfunción hepática leve, moderada o severa, la administración de dosis únicas de Nilotinib produjo, respectivamente, aumentos del 35%, el 35% y el 19% del área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo (ABC) en comparación con un grupo de sujetos cuya función hepática era normal. La C_{max} de Nilotinib prevista en el estado de equilibrio experimentó un aumento del 29%, 18% y 22% respectivamente. En los estudios clínicos publicados, se excluyó a los pacientes con cifras de Alanina-aminotransferasa (ALT) o Aspartato-Aminotransferasa (AST) que fueran más de 2,5 veces mayores (o más de 5 veces mayores, si se relacionaban con la enfermedad) que el límite superior del intervalo normal de valores, o con cifras de bilirrubina total que fueran más de 1,5 veces mayores que el límite superior del intervalo normal. Nilotinib se metaboliza principalmente en el hígado. Se recomienda cautela en los pacientes con insuficiencia hepática (ver "POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION" y "Recomendaciones de vigilancia y ajuste de la dosis").
Lipasa sérica
Se ha observado aumento de la lipasa sérica. Se debe proceder con cautela en pacientes con antecedentes de pancreatitis. En caso de que las elevaciones de la lipasa se acompañen de síntomas abdominales, debe suspenderse la administración y hay que tomar las medidas diagnósticas apropiadas para descartar la pancreatitis (ver "POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION" y "Recomendaciones de vigilancia y ajuste de la dosis").
Gastrectomía total
La biodisponibilidad de Nilotinib puede disminuir en los pacientes que han sido sometidos a una gastrectomía total (ver "POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION"), los cuales deben ser objeto de un seguimiento más frecuente.
Síndrome de lisis tumoral
Casos de síndrome de lisis tumoral han sido reportados en pacientes tratados con Nilotinib cápsulas duras. Para las recomendaciones de vigilancia (ver "POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION").
Interacciones
Nilotinib se metaboliza principalmente en el hígado, esperando que el CYP3A4 sea el principal contribuyente en el metabolismo oxidativo. Nilotinib también es sustrato de la bomba de expulsión de fármacos, la Glucoproteína P (gp-P). Por consiguiente, los fármacos que afecten el CYP3A4 o la g