Novotinib®
Nilotinib 50 mg
Nilotinib 150 mg
Nilotinib 200 mg

Cápsula dura
Vía de administración: oral

Venta bajo receta archivada

INDUSTRIA ARGENTINA

FÓRMULA
Cada cápsula dura de **Novotinib®** contiene: 50 mg de Nilotinib (equivalente a 55,15 mg de Nilotinib Clorhidrato Monohidrato). Excipientes: lactosa monohidrato; crospovidona; poloxámero 188; dióxido de silicio coloidal; estearato de magnesio, dióxido de titanio, gelatina incolora.
Cada cápsula dura de **Novotinib®** contiene: 150 mg de Nilotinib (equivalente a 165,45 mg de Nilotinib Clorhidrato Monohidrato). Excipientes: lactosa monohidrato; crospovidona; poloxámero 188; dióxido de silicio coloidal; estearato de magnesio, dióxido de titanio, gelatina incolora.
Cada cápsula dura de **Novotinib®** contiene: 200 mg de Nilotinib (equivalente a 220,6 mg de Nilotinib Clorhidrato Monohidrato). Excipientes: lactosa monohidrato; crospovidona; poloxámero 188; dióxido de silicio coloidal; estearato de magnesio, dióxido de titanio, gelatina incolora.
Este medicamento es Libre de Gluten. Contiene Lactosa.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Antineoplásico; inhibidor de la proteína tirosina-quinasa.

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Código ATC: L01XE08
Mecanismo de acción
Novotinib® es un inhibidor potente y selectivo de la actividad de la tirosina-quinasa ABL de la oncoproteína BCR-ABL, tanto en líneas celulares como en células leucémicas primarias portadoras del Cromosoma Filadelfia (Ph^+). El fármaco se fija con gran afinidad al dominio de unión del ATP, de tal manera que produce una potente inhibición de la BCR-ABL normal y mantiene su actividad contra 32 de 33 formas mutadas de BCR-ABL que son resistentes a imatinib. Como consecuencia de esta actividad bioquímica, Nilotinib inhibe selectivamente la proliferación e induce la apoptosis de líneas celulares dependientes de la oncoproteína BCR-ABL y en células leucémicas primarias Ph^+ de pacientes con LMC. En modelos murinos de LMC, la monoterapia con Nilotinib por vía oral, reduce la carga tumoral y prolonga la sobrevida.
Farmacodinamia (FD)
Nilotinib tiene efectos escasos o nulos frente a la mayoría de las quinasas analizadas, incluida la SRC, excepto por el Factor de Crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), KIT, Receptor del Factor tipo 1 estimulante de colonias (CSF-1R), Receptor del dominio de discoidina (DDR) y Kinasa del receptor de efrina, a las que inhibe en el intervalo de concentraciones que normalmente se alcanzan tras la administración oral de las dosis terapéuticas recomendadas para el tratamiento de la LMC (ver "Tabla 1").

Tabla 1. Perfil quinásico de Nilotinib (fosforilación $CI_{50\ PM}$).

BCR-ABL	PDGFR	KIT
20	69	210

Farmacocinética
Absorción
Las concentraciones máximas de Nilotinib se alcanzan 3 horas después de la administración oral. La absorción de Nilotinib tras la administración oral es de 30% aproximadamente. La biodisponibilidad absoluta de Nilotinib no ha sido determinada. En comparación con una solución bebible (pH=1,2-1,3), la biodisponibilidad relativa de Nilotinib en cápsulas es del 50% aproximadamente.
Cuando Nilotinib se administra con alimentos a voluntarios sanos, la Concentración Plasmática Máxima ($C_{máx}$) y el Área Bajo la Curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo (ABC) de Nilotinib aumentan en un 112% y un 82%, respectivamente, en comparación con la administración en ayunas. La administración de Nilotinib 30 minutos o 2 horas después de una comida aumentó la biodisponibilidad de Nilotinib en un 29% y 15%, respectivamente (ver "Posología/Dosificación-Modo de Administración", "Precauciones" e "Interacciones"). La absorción de Nilotinib (biodisponibilidad relativa) puede disminuir alrededor de un 48% en pacientes con gastrectomía total y un 22% en pacientes con gastrectomía parcial. "Precauciones".
Distribución
El cociente sangre/plasma de Nilotinib es de 0,68. Los experimentos *in vitro* indican que el grado de unión a proteínas plasmáticas es del 98%.
Biotransformación/Metabolismo
Las principales vías metabólicas identificadas en sujetos sanos son la oxidación y la hidroxilación. Nilotinib es el principal componente circulante en el suero, metabolizado principalmente por el CYP3A4. Ninguno de los metabolitos contribuye en grado significativo a la actividad farmacológica de Nilotinib.
Eliminación
Tras la administración a sujetos sanos de una dosis única de Nilotinib radiomarcado, más del 90% de la dosis se eliminó en un plazo de 7 días, principalmente en las heces.
El 69% de la dosis corresponde al fármaco inalterado.
La vida media de eliminación aparente, estimada a partir de la farmacocinética tras dosis múltiples administradas a diario, fue de 17 horas aproximadamente. La farmacocinética de Nilotinib presentó una variabilidad interindividual entre moderada y grande (%CV: 33%- 43%).
Linealidad o no linealidad
La exposición a Nilotinib en el estado de equilibrio depende de la dosis, pero a partir de 400 mg 1 vez al día, la exposición sistémica aumenta de forma menos proporcional a la dosis. En el estado de equilibrio, la exposición sistémica diaria a Nilotinib con la pauta posológica de 400 mg 2 veces al día fue un 35% mayor que con la de 800 mg 1 vez al día. La exposición sistémica (ABC) a Nilotinib en el estado de equilibrio con dosis de 400 mg 2 veces al día fue aproximadamente un 13,4% mayor que con 300 mg 2 veces al día. Las concentraciones mínimas y máxima medias de Nilotinib a lo largo de 12 meses fueron, respectivamente, alrededor de un 15,7% y un 14,8% mayores con 400 mg 2 veces al día que con 300 mg 2 veces al día. No se observó un incremento significativo de la exposición a Nilotinib cuando se aumentó la dosis de 400 mg 2 veces al día a 600 mg 2 veces al día.
El estado estacionario se alcanzó esencialmente hacia el día 8. Entre la primera dosis y el estado de equilibrio, la exposición sistémica a Nilotinib aumentó aproximadamente al doble con la administración de 400 mg una vez al día, y unas 3,8 veces con la administración de 400 mg dos veces al día.
Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia
Se ha comprobado que una dosis única de 400 mg de Nilotinib administrada dispersando el contenido de dos cápsulas de 200 mg en una cucharadita de puré de manzana es bioequivalente a una dosis única administrada en forma de dos cápsulas intactas de 200 mg.
Población pediátrica
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.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN
Novotinib® está disponible en tres concentraciones (50 mg, 150 mg y 200 mg).
El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con Leucemia Mieloide Crónica (LMC).
Si estuviera indicado clínicamente, **Novotinib®** se puede administrar junto con factores de crecimiento hematopoyético, como la eritropoyetina o el G-CSF (Factor estimulante de colonias granulocíticas); asimismo, puede administrarse como hidroxiurea o anagrelida.
Se recomienda supervisar la respuesta de los pacientes con LMC Ph+ al tratamiento con **Novotinib®** de manera sistemática y cuando se modifique la terapia, a fin de identificar las respuestas sub-óptimas, la pérdida de la respuesta a la terapia, la falta de cumplimiento del tratamiento por parte del paciente y las posibles interacciones farmacológicas. El adecuado tratamiento de la LMC dependerá de los resultados de esta supervisión.
Población destinataria general
• Posología en pacientes adultos con LMC Ph+ en Fase Crónica (FC) recién diagnosticada
La **dosis recomendada de Novotinib® es de 300 mg 2 veces al día** (ver "Farmacocinética"). El tratamiento debe continuar mientras se obtenga beneficio clínico o hasta que ocurra una toxicidad inaceptable.
Posología en pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica de reciente diagnóstico que han logrado una respuesta molecular pronunciada y sostenida (RM4.5): puede considerarse la discontinuación del tratamiento en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que hayan recibido 300 mg de **Novotinib®** dos veces al día durante por lo menos 3 años, si se ha logrado una respuesta molecular pronunciada y sostenida durante al menos un año inmediatamente anterior a la discontinuación de la terapia.
La discontinuación de **Novotinib®** debe ser realizada por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con LMC (ver "Advertencias" y "Precauciones").
Los pacientes elegibles para discontinuar el tratamiento con **Novotinib®** deben ser monitoreados para niveles de 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 RM4.5.
Para los pacientes que dejen de presentar una RM4.0 pero no la Respuesta Molecular Mayor (RMM) durante la fase libre de tratamiento, se deben monitorear los niveles de transcriptos de BCR-ABL cada 2 semanas hasta que los niveles regresen a un rango de RM4.0 y RM4.5. Los pacientes que mantengan los niveles de BCR-ABL entre la RMM y RM4.0 por un mínimo de 4 mediciones consecutivas pueden volver al esquema de monitoreo original. Los pacientes que dejen de presentar la RMM deben reanudar el tratamiento en las 4 semanas siguientes al momento en que se establece que ocurrió la pérdida de la remisión. La terapia con **Novotinib®** debe reiniciarse a la dosis de 300 mg dos veces al día o a una dosis menor de 400 mg una vez al día si el paciente fue objeto de una reducción de la dosis antes de la discontinuación del tratamiento. Los pacientes que reinicianen el tratamiento con **Novotinib®** deben ser monitoreados mensualmente para los niveles de transcriptos de BCR-ABL hasta que se re-establezca la RMM (ver "Advertencias" y "Precauciones").
• Posología en los pacientes adultos con LMC Ph+ en FC o en FA resistentes o intolerantes a por lo menos un tratamiento previo, incluido el tratamiento con imatinib.
La dosis recomendada de Novotinib® es de 400 mg 2 veces al día (ver "Farmacocinética"). El tratamiento debe continuar mientras se obtenga beneficio clínico o hasta que ocurra una toxicidad inaceptable.
*Posología en pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica que han logrado una respuesta molecular pronunciada y sostenida (RM 4.5) con **Novotinib®** después de la terapia previa con imatinib:* cabe la posibilidad de considerarse la discontinuación de tratamiento en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que hayan recibido **Novotinib®** durante por lo menos 3 años si se ha logrado una respuesta molecular pronunciada y sostenida durante un año como mínimo inmediatamente antes de discontinuar la terapia. La discontinuación de **Novotinib®** debe ser realizada por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con LMC (ver "Advertencias" y "Precauciones").
Los pacientes elegibles para la discontinuación del tratamiento con **Novotinib®** deben ser monitoreados para los niveles de 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 RM4.0 (dos determinaciones sucesivas separadas por al menos 4 semanas que muestren pérdida de RM4.0) o con pérdida de RMM deben reanudar el tratamiento dentro de las 4 semanas siguientes al momento en que se establece que ocurrió la pérdida de la remisión. La terapia con **Novotinib®** debe reiniciarse con una dosis de 300 mg o 400 mg dos veces al día. Los pacientes que reinician el tratamiento con **Novotinib®** deben ser monitoreados mensualmente para niveles de transcriptos de BCR-ABL hasta que se re-establezcan la RMM o la RM4.0 anteriores (ver "Advertencias" y "Precauciones").
• Posología en los pacientes pediátricos con LMC Ph+ en fase crónica de reciente diagnóstico o con LMC Ph+ en fase crónica resistente o intolerante.
En los pacientes pediátricos, la dosis se determina caso por caso según la superficie corporal (mg/m²). **La dosis recomendada de Novotinib® es de 230 mg/m² dos veces al día** redondeada a la dosis de 50 mg más próxima (sin superar los 400 mg en una sola administración; ver "Tabla 2"). Para obtener la dosis deseada pueden combinarse cápsulas duras de **Novotinib®** de diferentes concentraciones. El tratamiento debe mantenerse mientras se observe beneficio clínico o hasta que aparezca una toxicidad inaceptable.
No hay experiencia en el tratamiento de pacientes menores de 2 años.

Tabla 2. Esquema para la administración de 230 mg/m² de Novotinib® 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 ajustes de la dosis
Se recomienda realizar un Electrocardiograma (ECG) antes de iniciar el tratamiento con **Novotinib®** y repetirlo al cabo de 7 días, según proceda clínicamente. Es necesario corregir la hipopotasemia y la hipomagnesemia antes de administrar **Novotinib®** y vigilar periódicamente las concentraciones sanguíneas de potasio y magnesio durante el tratamiento, especialmente en los pacientes propensos a dichas anomalías electrolíticas (ver "Advertencias" y "Precauciones").
Se han notificado aumentos en la concentración sérica del colesterol total con la administración de **Novotinib®** (ver "Advertencias" y "Precauciones"). Los perfiles lipídicos deben ser determinados antes de iniciar la terapia con **Novotinib®**, 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 **Novotinib®** (ver "Advertencias" y "Precauciones"). Los niveles de glucosa deben ser evaluados antes de iniciar el tratamiento con **Novotinib®** 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 **Novotinib®** (ver "Reacciones Adversas").
Puede ser necesario suspender transitoriamente la administración o reducir la dosis de **Novotinib®** en caso de toxicidad hematológica (neutropenia, trombocitopenia) no relacionadas con sin relación con la enfermedad de base (ver "Tabla 3").

Tabla 3. Ajustes posológicos debidos a neutropenia y trombocitopenia.

Pacientes adultos con: - LMC en FC de reciente diagnóstico, tratada con 300 mg 2 veces al día. - LMC en FC en <50x10⁹/L pacientes resistentes o intolerantes, tratados con 400 mg 2 veces al día.	RAN* <1x10⁹/L o recuento de plaquetas <50x10⁹/L	1. Suspenda **Novotinib®** y vigile el hemograma. 2. Reanude en un plazo de 2 semanas con la dosis previa cuando el RAN sea >1x10⁹/L ó el recuento de plaquetas >50x10⁹/L. 3. Si las cifras del hemograma permanecen bajas, puede ser necesario reducir la dosis a 400 mg 1 vez al día.
Pacientes adultos con LMC en FA en pacientes resistentes o intolerantes, tratados con 400 mg 2 veces al día.	RAN* <0,5x10⁹/L o recuento de plaquetas <10x10⁹/L	1. Suspenda **Novotinib®** 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 1 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 **Novotinib®** 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 1 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 **Novotinib®**, 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) 2 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 1 vez al día o bien la suspensión del tratamiento. En los pacientes pediátricos, el tratamiento debe interrumpirse hasta que el evento sea grado ≤1. A partir de ese momento, si la dosis anterior era de 230 mg/m² dos veces al día, el tratamiento puede reanudarse con 230 mg/m² una vez al día. Si la dosis anterior era de 230 mg/m² una vez al día, el tratamiento debe ser discontinuado. Se deben hacer análisis de lipasa plasmática 1 vez por mes o según proceda clínicamente (ver "Precauciones" y "Reacciones Adversas").
Aumento de bilirrubina y transaminasas hepáticas: si el aumento de las concentraciones de bilirrubina o de transaminasas hepáticas es de grado 3 ó 4 en pacientes adultos, se debe reducir la dosis a 400 mg una vez al día o interrumpir el tratamiento. En caso de aumento de las concentraciones de bilirrubina de grado ≥2 o aumento de transaminasas hepáticas de grado ≥3 en pacientes pediátricos, se debe interrumpir el tratamiento hasta que los valores sean de grado ≤1. A partir de ese momento, si la dosis anterior era de 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 1 vez al mes o según proceda clínicamente (ver "Reacciones Adversas").
Poblaciones especiales
Insuficiencia renal
No se han realizado estudios clínicos en pacientes con insuficiencia renal. En los estudios clínicos se excluyó a los pacientes con concentraciones séricas de creatinina más de 1,5 veces mayores que el límite superior del intervalo normal de valores.
Puesto que Nilotinib y sus metabolitos sólo son excretados por vía renal en cantidad reducida, no cabe esperar una reducción de la depuración corporal total en los pacientes con insuficiencia renal.
Insuficiencia hepática
La insuficiencia hepática ejerce un moderado efecto en la farmacocinética de Nilotinib. No se considera necesario proceder a ajustes de dosis en los pacientes con disfunción hepática, pero hay que ser prudentes a la hora de administrarles el tratamiento (ver "Advertencias" Y "Precauciones").
Trastornos cardíacos
No se admitieron en los ensayos clínicos pacientes con cardiopatías no controladas o importantes tales como infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho inestable o bradicardia clínicamente significativa.
Se debe tener precaución en los pacientes con anomalías cardíacas importantes (ver "Advertencias" Y "Precauciones").
Pacientes pediátricos (menores de 18 años)
Se ha establecido la seguridad y la eficacia de Nilotinib en los pacientes pediátricos con LMC Ph+ en fase crónica de 2 a 18 años de edad (ver "Reacciones Adversas", "Características Farmacológicas/Propiedades" No hay experiencia en pacientes pediátricos menores de 2 años ni con LMC Ph+ en FA o CB.
Pacientes de edad avanzada (de 65 años de edad o mayores)
En los estudios clínicos, aproximadamente el 12% y el 30% de los sujetos (LMC Ph+ en FC recién diagnosticada y LMC Ph+ en FC o en FA en pacientes resistentes o intolerantes) tenían 65 años o más. No se observaron diferencias importantes entre los pacientes ≥65 años y los adultos de 18 a 65 años con respecto a seguridad ni a eficacia.
Modo de administración
Novotinib® debe tomarse 2 veces al día, cada 12 horas aproximadamente, y no debe ingerirse con alimentos. Las cápsulas deben ingerirse enteras con un poco de agua.
No se deben consumir alimentos durante por lo menos 2 horas antes y como mínimo 1 hora después de cada toma (ver "Advertencias", "Precauciones" y "Interacciones").
En el caso de pacientes incapaces de ingerir las cápsulas, puede dispersarse el contenido de cada una de ellas en una cucharadita de té de puré de manzana y debe tomarse de inmediato. No debe utilizarse ningún alimento que no sea puré de manzana ni más de 1 cucharadita de té de éste (ver "Farmacocinética").
Si se omite una dosis, el paciente no debe tomar una dosis adicional, sino la dosis usual siguiente que le ha sido prescripta.

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
Mielosupresión
El tratamiento con Nilotinib se asocia a menudo con trombocitopenia, neutropenia y anemia (de grado 3 o 4, según los Criterios Comunes de Toxicidad (CCT) del Instituto Nacional de Cáncer (INC) de Estados Unidos), que aparecen con mayor frecuencia en los pacientes con LMC resistentes o intolerantes a imatinib, y en particular en aquellos con LMC en FA. Se debe realizar un hemograma completo cada 2 semanas durante los primeros 2 meses y luego 1 vez por mes o cuando sea clínicamente conveniente. La mielosupresión generalmente es reversible y usualmente se puede controlar mediante la interrupción temporaria de la terapia o con reducción de la dosis (ver "Posología/Dosificación-Modo de Administración").
Prolongación del intervalo QT
Los datos *in vitro* indican que Nilotinib puede prolongar la Repolarización Ventricular Cardíaca (el intervalo QT).
En el estudio de Fase III realizado en pacientes con LMC Ph+ en FC recién diagnosticada, la variación del intervalo QTcF medio crono promediado ("cronopromediado" significa que es el promedio de los valores de QTcF medidos en un período de tiempo) en estado de equilibrio con respecto al valor inicial fue de 6 mseg en el grupo tratado con 300 mg de Nilotinib 2 veces al día. Con la dosis recomendada de 300 mg 2 veces al día ningún paciente presentó un QTcF absoluto >480 mseg ni se observaron episodios de taquicardia helicoidal (*Torsade de Pointes*).
En el estudio de Fase II en pacientes con LMC en FC o FA, resistentes o intolerantes a imatinib y tratados con Nilotinib 400 mg 2 veces al día, la variación del intervalo QTcF medio crono promediado en el estado de equilibrio con respecto a la cifra inicial (promediando los valores de cada individuo en diferentes momentos) fue de 5 mseg para los pacientes con LMC en FC y de 8 mseg para los pacientes con LMC en FA. En 4 de tales pacientes (<1%) se observó un QTcF>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 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" "Precauciones" y "Efecto de los alimentos").
La presencia de hipopotasemia e hipomagnesemia puede poner en riesgo a los pacientes y que estos desarrollen prolongación del intervalo QT (Ver "Posología, dosificación y modo de administración) **Novotinib®** debe utilizarse con cuidado en los pacientes que presentan una prolongación del intervalo QTc o que son muy propensos a presentarla, como son aquellos:
• Con síndrome de intervalo QT largo.
• Con cardiopatías no controladas o importantes tales como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho inestable o bradicardia clínicamente significativa.
Muerte súbita
En los ensayos clínicos, se han notificado casos poco frecuentes de muerte súbita (de 0,1% al 1%) en pacientes con LMC en FC o FA resistentes o intolerantes a imatinib y tratados con Nilotinib que tenían antecedentes personales de cardiopatía o factores de riesgo cardíaco importantes. Con frecuencia esos pacientes padecían otras enfermedades además de la hemopatía maligna de fondo o estaban siendo tratados con otros fármacos. Las anomalías de la re-polarización ventricular pueden haber sido factores contribuyentes. Según la exposición posterior a la comercialización en pacientes/años, la tasa estimada de notificación espontánea de muerte súbita es de 0,02% pacientes/año. En el estudio de Fase III realizado en pacientes con LMC Ph+ en FC recién diagnosticada no hubo casos de muerte súbita.
Eventos cardiovasculares
Se han notificado eventos cardiovasculares tanto en un ensayo aleatorizado de Fase III con Nilotinib en pacientes recientemente diagnosticados con LMC como durante la comercialización del producto. En dicho ensayo clínico, con una mediana de tiempo de tratamiento de 60,5 meses los eventos cardiovasculares de grado 3 o 4 registrados, incluyeron arteriopatía periférica oclusiva crónica (el 1,4% y el 1,1%, respectivamente, con 300 mg y 400 mg dos veces al día), cardiopatía isquémica (el 2,2% y el 6,1%, respectivamente, con 300 mg y 400 mg dos veces al día) y eventos cerebrovasculares isquémicos (el 1,1% y el 2,2%, respectivamente, con 300 mg y 400 mg dos veces al día). Si ocurren signos o síntomas agudos de eventos cardiovasculares aconsejar a los pacientes buscar atención médica inmediata. El estado cardiovascular de los pacientes debe ser evaluado y los factores de riesgo cardiovascular deben ser monitoreados y activamente manejados durante la terapia con **Novotinib®** de acuerdo a los lineamientos estándares (ver "Posología/Dosificación-Modo de Administración").
Retención de Líquidos
En un estudio de Fase III en pacientes con LMC recientemente diagnosticada hubo casos infrecuentes (entre el 0,1 y el 1%) de formas severas de retención de líquidos que guardaban relación con el fármaco, cómo derrame pleural, edema pulmonar y derrame pericárdico. En las comunicaciones recibidas desde la comercialización del producto se mencionan eventos similares. Todo aumento rápido e inesperado del peso corporal deberá investigarse cuidadosamente. Si durante el tratamiento con Nilotinib aparecen signos de retención de líquido severa, se evaluará la causa y se tratará al paciente en consecuencia (ver "Posología/Dosificación-Modo de Administración").
Reactivación de Hepatitis B
Se han producido reactivaciones de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus, luego de recibir un inhibidor de la Tirosina Quinasa (TKI) BCR-ABL, como 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/b2a2oe14a2/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 **Novotinib®**.
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 RM4.5. Es necesario determinar las concentraciones de transcritos BCRABL antes y durante el período de retirada de la terapia (ver "Posología/Dosificación-Modo de Administración").
La pérdida de RMM (Respuesta Molecular Mayor) o la pérdida confirmada de RM4.0 (dos determinaciones sucesivas efectuadas dejando transcurrir al menos 4 semanas entre ambas confirman dicha pérdida desencadenará la reanudación del tratamiento en las 4 semanas siguientes al momento en que ocurrió la pérdida de la remisión. Se requiere un monitoreo frecuente de las concentraciones de niveles de transcriptos BCR ABL y del hemograma completo (incluida la fórmula leucocitaria) para detectar la posible pérdida de la remisión (ver "Posología/Dosificación-Modo de Administración" y "Estudios clínicos"). Los pacientes que no alcancen la RMM después de tres meses tras la reanudación del tratamiento deben someterse a pruebas de detección de mutaciones que afectan el dominio quinásico de la proteína BCRABL.
Poblaciones especiales
Pacientes pediátricos
Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento prolongado con **Novotinib®** 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 **Novotinib®**.
Análisis de laboratorio y seguimiento
Lípidos en sangre
En un estudio de Fase III en pacientes con diagnóstico reciente de LMC, el 1,1% de los pacientes tratados con 400 mg de Nilotinib dos veces al día tenían elevaciones de grado 3 o 4 en el grupo que recibió la dosis de 300 mg dos veces al día (ver "Reacciones Adversas"). Se recomienda determinar el perfil lipídico antes de iniciar el tratamiento con **Novotinib®**, y evaluarlo de nuevo a los 3 y a los 6 meses de iniciar la terapia y, por lo menos, anualmente a partir de entonces durante el tratamiento prolongado (ver "Posología/Dosificación-Modo de Administración"). Si es necesario administrar un inhibidor de la Hidroximetilglutaril-CoA (HMG CoA) reductasa (es decir, agente que disminuye los lípidos) consulte la sección Interacciones antes de comenzar el tratamiento, ya que ciertos fármacos inhibidores de HMGCoA reductasa son metabolizados por la vía de la CYP3A4.
Glucemia
En un estudio de Fase III en pacientes con LMC recién diagnosticada, el porcentaje de ellos que presentó un aumento de la glucemia de grado 3 o 4 fue del 6,9% entre los tratados con 400 mg de Nilotinib dos veces al día y del 7,2% entre los tratados con 300 mg de Nilotinib dos veces al día. Se recomienda evaluar los niveles de glucosa antes de iniciar el tratamiento con **Novotinib®** y monitoreado a lo largo del tratamiento según esté indicado desde el punto de vista clínico (ver "Posología/Dosificación-Modo de Administración"). Si los resultados de los análisis indican que es necesario instaurar un tratamiento, el médico deberá atenerse a las normas de práctica clínica y las directrices terapéuticas locales.
Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
Interacciones farmacológicas
Debe evitarse la administración de **Novotinib®** con inhibidores potentes del CYP3A4 y con fármacos capaces de prolongar el intervalo QT, como los antiarrítmicos (ver "Posología/Dosificación-Modo de Administración"). Si fuera necesario administrar un tratamiento con dichos fármacos, se recomienda suspender el tratamiento con **Novotinib®** (ver "Interacciones"). Si no fuera posible interrumpir momentáneamente el tratamiento con **Novotinib®**, se aconseja vigilar atentamente al individuo por si se prolonga el intervalo QT (ver "Posología/Dosificación-Modo de Administración", "Interacciones" y "Farmacocinética"). El uso simultáneo de **Novotinib®** con inductores potentes del CYP3A4 probablemente reduzca la exposición a Nilotinib de forma clínicamente significativa. Así pues, en los pacientes tratados con **Novotinib®**, se debe optar por la utilización simultánea de agentes terapéuticos alternativos de menor capacidad inductora del CYP3A4 (ver "Interacciones").
Efectos de la ingesta de alimentos
Los alimentos aumentan la biodisponibilidad de Nilotinib. **Novotinib®** no debe administrarse con alimentos (ver "Posología/Dosificación-Modo de Administración" e "Interacciones") y debe tomarse 2 horas después de una comida.
No se deben consumir alimentos hasta por lo menos 1 hora después de cada toma.
Se debe evitar siempre el jugo de pomelo y otros alimentos que puedan inhibir el CYP3A4.

PRECAUCIONES
Insuficiencia hepática
La insuficiencia hepática ejerce un efecto limitado en la farmacocinética de Nilotinib. En sujetos con disfunción

Hasta la fecha de cierre de la base de datos de 48 meses se habían registrado tres muertes durante el tratamiento (dos en el grupo Nilotinib y una en el grupo imatinib). Tres pacientes murieron más de 28 días después de la discontinuación del tratamiento de estudio (uno en el grupo de Nilotinib y dos en el del imatinib). Al día 8 de tratamiento con Nilotinib se observaron intervalos QTc >450 mseg en 4 pacientes. No hubo pacientes con intervalos QTc >480 mseg. Se registraron aumentos >30 mseg en el intervalo QTc con respecto al inicio en 8 pacientes (7,9%). Ningún paciente del grupo de Nilotinib .

Reacciones adversas notificadas con más frecuencia

La Tabla 4 recoge las RAD no hematológicas (excepto las anomalías de laboratorio) comunicadas en por lo menos un 5% de pacientes adultos en los estudios clínicos con Nilotinib que sirvieron de base para definir las indicaciones. Se han ordenado por su frecuencia, primero las más frecuentes, dentro de cada frecuencia agrupando reacciones adversas presentadas en orden decreciente de seriedad. Además, la correspondiente categoría de frecuencia para cada reacción adversa se basa en aplicar la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10) o frecuentes (≥1/100; <1/10). La frecuencia anotada es la más elevada que se haya registrado en cualquier grupo tratado con Nilotinib en los 2 estudios, usando un decimal y precisión para los porcentajes.

Tabla 4. Reacciones adversas no hematológicas notificadas con mayor frecuencia (≥5% en cualquier grupo tratado con Nilotinib.

			LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada. Análisis de 60 meses						LMC Ph+ en fase crónica o en fase acelerada en pacientes resistentes o intolerantes. Análisis de 24 meses			
			Nilotinib 300 mg 2 veces al día	Nilotinib 400 mg 2 veces al día	Imatinib 400 mg 1 vez al día	Nilotinib 300 mg 2 veces al día	Nilotinib 400 mg 2 veces al día	Imatinib 400 mg 1 vez al día	Nilotinib 400 mg 2 veces al día			
			TODOS LOS GRADOS (%)			GRADO 3 o 4 (%)			TODOS LOS GRADOS (%)	GRADO 3 o 4 (%)	LMC-FC GRADO 3 o 4 (%)	LMC-FA GRADO 3 o 4 (%)
Clase de órgano, aparato o sistema	**Frecuencia**	**Reacción adversa**	**N=279 %**	**N=277 %**	**N=280 %**	**N=279 %**	**N=277 %**	**N=280 %**	**N=458 %**	**N=458 %**	**N=321%**	**N=137 %**
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Disminución del apetito[1]	4	4	3	0	0	0	8	<1	<1	0
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Cefalea	16	22	10	2	1	<1	15	1	2	<1
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Náuseas	14	21	35	<1	1	<1	20	<1	<1	<1
		Constipación	10	7	3	0	<1	0	12	<1	<1	0
		Diarrea	9	7	31	<1	0	3	11	2	2	<1
	Frecuente	Vómitos	6	9	19	0	1	0	10	<1	<1	0
	Muy Frecuente	Dolor en la parte superior del abdomen	10	9	8	1	0	<1	5	<1	<1	0
	Frecuente	Abdominalgia	6	6	4	0	<1	0	6	<1	<1	<1
		Dispepsia	5	5	6	0	<1	0	3	0	0	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Exantema	33	39	14	<1	3	2	28	1	2	0
		Prurito	18	16	6	<1	<1	0	24	<1	<1	0
		Alopecia	10	14	5	0	0	0	9	0	0	0
		Piel seca	10	12	6	0	0	0	5	0	0	0
	Frecuente	Eritema	3	6	3	0	0	0	5	<1	<1	0
Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo	Muy frecuente	Mialgias	10	12	13	<1	<1	<1	10	<1	<1	<1
	Frecuente	Artralgias	10	10	8	<1	0	<1	7	<1	1	0
		Espasmos musculares	9	9	30	0	<1	1	8	<1	<1	0
		Osteodinia	4	5	4	0	<1	<1	6	<1	<1	0
		Dolor en una extremidad	5	3	8	<1	<1	<1	5	<1	<1	<1
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Fatiga	12	11	13	0	<1	1	17	1	1	<1
	Frecuente	Astenia	9	5	9	<1	<1	0	6	0	0	0
		Edema periférico	5	7	18	<1	0	0	6	0	0	0

Datos adicionales procedentes de los ensayos clínicos

En los pacientes adultos de los estudios clínicos con **Novotinib®** se registraron las siguientes RAD en las dosis recomendadas con una frecuencia inferior al 5% (frecuentes: ≥1/100 y <1/10; poco frecuentes: ≥1/1000 y <1/100; los acontecimientos registrados 1 sola vez se presentan como de frecuencia desconocida) (ver "Tabla 5"). En el caso de las RAD enumeradas en el apartado "Alteraciones de las pruebas de laboratorio", también se enumeran las reacciones muy frecuentes (≥1/10) no incluidas en la tabla 3. Estas reacciones adversas se especifican según su importancia clínica y en orden decreciente de gravedad en cada categoría obtenidas de dos estudios clínicos: 1) Análisis realizado al cabo de 60 meses en una población de pacientes con LMC Ph+ en FC de diagnóstico reciente, y 2) Análisis realizado al cabo de 24 meses en una población de pacientes con LMCPh+ en FC y en FA resistentes o intolerantes.

Tabla 5. Reacciones adversas reportadas en los estudios clínicos.

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

Alteraciones de las pruebas de laboratorio

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

Tabla 6. Alteraciones de las pruebas de laboratorio de grado 3 o 4.

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

Porcentajes con un decimal de precisión utilizado y redondeado para integrar para presentación en esta tabla.
**Parámetro no recopilada.*

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

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

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

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

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

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

Población pediátrica

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

Retraso del crecimiento en pacientes pediátricos

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

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

SOBREDOSIFICACIÓN

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:
Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel.: (011) 4962-6666/2247.
Hospital Dr. A. Posadas: Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.
Centro Nacional de Intoxicaciones: Tel.: 0800-333-0160.
Para otras consultas: Centro de Atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix: **0800-333-3532**.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

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

CONTENIDO DEL PROSPECTO

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

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

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

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

Novotinib® se utiliza en pacientes adultos y niños a partir de los 2 años con:
- LMC de nuevo diagnóstico.
- Pacientes con LMC que han dejado de obtener un beneficio terapéutico con un tratamiento previo para LMC que incluya imatinib. También se usa en pacientes que presentaron efectos secundarios graves con el tratamiento previo para su leucemia y no pueden continuar recibiendo dicho tratamiento.

¿Cómo actúa Novotinib®?

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

Control del tratamiento con Novotinib®

Durante el tratamiento le van a realizar controles de forma regular, incluyendo análisis de sangre. Estos análisis van a controlar:
- La cantidad de células sanguíneas en el organismo (glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas) para comprobar si **Novotinib®** es bien tolerado.
- El funcionamiento de páncreas e hígado.
- Los electrolitos de su cuerpo (potasio, magnesio), estos son importantes en el funcionamiento de su corazón.
- El nivel de grasas en su sangre.

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

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

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

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

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

No tome Novotinib® si:

Es alérgico al Nilotinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

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

Advertencias y precauciones

*Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar **Novotinib®**:*
- Si ha sufrido con anterioridad acontecimientos cardiovasculares como un ataque al corazón, dolor en el pecho (angina), problemas con el aporte de sangre a su cerebro (ictus) o problemas con el flujo de sangre a su pierna (claudicación) o si tiene factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares como presión sanguínea alta (hipertensión), diabetes o problemas con el nivel de grasas en su sangre (alteraciones de los lípidos).
- Si tiene una **alteración del corazón**, como una señal eléctrica anómala llamada «prolongación del intervalo QT».
- Si recibe **tratamiento con medicamentos** que afectan el ritmo cardíaco (antiarrítmicos) o el hígado (ver **Uso de Novotinib® con otros medicamentos**).
- Si sufre falta de potasio o magnesio.
- Si tiene una alteración del hígado o del páncreas.
- Si tiene síntomas como facilidad de aparición de hematomas, sensación de cansancio o dificultad al respirar o ha presentado infecciones de forma repetida.
- Si ha sufrido una intervención quirúrgica que ha supuesto la extirpación del estómago completo (gastrectomía total).
- Si usted ha tenido alguna vez o podría tener actualmente una infección por hepatitis B. Esto se debe a que durante el tratamiento con Nilotinib la hepatitis B puede volver a activarse. Su médico comprobará si hay signos de esta infección antes de iniciar el tratamiento.

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

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

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

Uso de Novotinib® con otros medicamentos

Novotinib® puede interferir con algunos medicamentos.

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento. Estos incluyen, en particular:
- Antiarrítmicos utilizados para tratar el ritmo cardíaco irregular, como amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina, sotalol.
- Cloroquina, halofantrina, claritromicina, haloperidol, metadona, moxifloxacina.
- Medicamentos que pueden tener un efecto no deseado sobre la función del corazón.
- Ketoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina utilizados para tratar infecciones.
- Ritonavir un medicamento del grupo de las «antiproteasas» utilizado para tratar el VIH.
- Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína - utilizados para tratar la epilepsia.
- Rifampicina utilizada para tratar la tuberculosis.
- Hierba de San Juan un producto derivado de las plantas utilizado para tratar la depresión y otras situaciones (también conocido como *Hypericum perforatum*).
- Midazolam utilizado para aliviar la ansiedad antes de la cirugía.
- Alfentanilo y fentanilo, utilizados para tratar el dolor y utilizados como sedantes antes o durante cirugía o procedimiento médico.
- Ciclosporina, sirolimus y tacrolimus, medicamentos que suprimen la habilidad de "autodefensa" del cuerpo y la defensa contra infecciones, comúnmente utilizados para prevenir el rechazo de órganos trasplantados como el hígado corazón y riñón.
- Warfarina utilizado para tratar alteraciones de la coagulación (como coágulos en la sangre o trombosis).
- Astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina, bepridil o alcaloides ergóticos (ergotamina, dihidroergotamina).
- Lovastatina, simvastatina, utilizados para tratar niveles altos de grasa en sangre.

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

Además, informe a su médico o farmacéutico antes de tomar **Novotinib®** si está tomando cualquier antiácido, que son medicamentos contra la acidez de estómago. Estos medicamentos se deben tomar separadamente de **Novotinib®**:
- Bloqueadores de H2, que disminuyen la producción de ácido en el estómago. Los bloqueadores H2 se deben tomar aproximadamente 10 horas antes y aproximadamente 2 horas después de tomar **Novotinib®**.
- Antiácidos como los que contienen hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio y simeticona, que neutraliza la elevada acidez en el estómago. Estos antiácidos se deben tomar aproximadamente 2 horas antes o aproximadamente 2 horas después de tomar **Novotinib®**.

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

Toma de Novotinib® con alimentos y bebidas

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

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

Ancianos (65 años o mayores)

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

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

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

Conducción y uso de máquinas

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

Novotinib® contiene lactosa.

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

3. ¿Cómo tomar Novotinib®?

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

¿Qué cantidad de Novotinib® debe tomar?

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

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

Niños y adolescentes:

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

La dosis total diaria no debe superar 800 mg.

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

Cuando tomar Novotinib®

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

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

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

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

¿Cuánto se debe tomar?

*Durante cuánto tiempo tomar **Novotinib®***

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

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

Si olvidó tomar Novotinib®

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

Si interrumpe el tratamiento con Novotinib®

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

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

Si toma más Novotinib® del que debe

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