



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN Nº

535 1

BUENOS AIRES, 25 JUL 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-008246-14-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TASIGNA / NILOTINIB, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, NILOTINIB 150 mg - NILOTINIB 200 mg, aprobada por Certificado Nº 54.165.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº

6077/97.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo

DISPOSICIÓN N°

5351

Que a fojas 333 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada TASIGNA / NILOTINIB, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, NILOTINIB 150 mg - NILOTINIB 200 mg, aprobada por Certificado N° 54.165 y Disposición N° 6630/07, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 108 a 209, para los prospectos y de fojas 63 a 95, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6630/07 los prospectos autorizados por las fojas 108 a 141 y la información para el paciente autorizada por las fojas 63 a 73, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo

DISPOSICIÓN Nº **5351**

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 54.165 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, información para el paciente y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-008246-14-1

DISPOSICIÓN Nº **5351**

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

js



Ministerio de Salud
 Secretaría de Políticas,
 Regulación e Institutos
 A.N.M.A.T.

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **5351** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.165 y de acuerdo a lo solicitado por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: TASIGNA / NILOTINIB, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, NILOTINIB 150 mg - NILOTINIB 200 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6630/07.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-016468-07-0.-

5

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 2581/14.-	Prospectos de fs. 108 a 209, corresponde desglosar de fs. 108 a 141. Información para el paciente de fs. 63 a 95, corresponde desglosar de fs. 63 a 73.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

5



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 54.165 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....25 JUL 2014.....,del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-008246-14-1

DISPOSICIÓN N° 535 1

js

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

Novartis

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

TASIGNA®

NILOTINIB

Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada

Industria Suiza

Lea este prospecto detenidamente antes de tomar Tasigna®.

Conserve este prospecto. Es posible que necesite leerlo otra vez.

Si tiene alguna duda, pregunte al médico o al farmacéutico.

Este medicamento ha sido prescripto sólo para usted. No se lo dé a otras personas, pues puede perjudicarlas, incluso si presentan los mismos síntomas que usted.

Si alguno de los efectos secundarios es grave o si usted nota algún efecto secundario no indicado en este prospecto, por favor, dígaselo a su médico.

Fórmula

Cada cápsula dura de 150 mg contiene:

Nilotinib (como 165,45 mg de clorhidrato monohidratado).....150 mg

Excipientes: lactosa monohidratada 117,08 mg; crospovidona 11,93 mg; poloxámero 188 2,39 mg; sílice coloidal anhidra 1,58 mg; estearato de magnesio 1,58 mg. *Composición de la cápsula dura:* gelatina 74,54 mg; dióxido de titanio 0,76 mg; óxido de hierro amarillo 0,34 mg; óxido de hierro rojo 0,36 mg.

Cada cápsula dura de 200 mg contiene:

Nilotinib (como 220,60 mg de clorhidrato monohidratado).....200 mg

Excipientes: lactosa monohidratada 156,11 mg; crospovidona 15,91 mg; poloxámero 188 3,18 mg; sílice coloidal anhidra 2,10 mg; estearato de magnesio 2,10 mg. *Composición de la cápsula dura:* gelatina 94,87 mg; dióxido de titanio 0,96 mg; óxido de hierro amarillo 0,17 mg.

En este prospecto

¿Qué es Tasigna® y para qué se usa?

Antes de tomar Tasigna®

¿Cómo tomar Tasigna®?

Posibles efectos secundarios

Información adicional

Condiciones de Conservación y Almacenamiento

Presentación

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

¿Qué es Tasigna® y para qué se usa?

¿Qué es Tasigna®?

Tasigna® es un medicamento que contiene un principio activo denominado «nilotinib».

¿Para qué se usa Tasigna®?

Tasigna® se usa como tratamiento de una clase peculiar de leucemia, la denominada «leucemia mieloide crónica con cromosoma Filadelfia positivo» (LMC Ph⁺). La LMC es un cáncer de la sangre que hace que el cuerpo produzca demasiadas células blancas anómalas.

Tasigna® se usa en pacientes adultos con:

- LMC recientemente diagnosticada.
- Pacientes con LMC que han dejado de obtener un beneficio terapéutico con un tratamiento previo para LMC que incluya imatinib (Glivec®). También se usa en pacientes que han padecido efectos secundarios graves con el tratamiento previo y ya no pueden continuar recibiendo dicho tratamiento.

¿Cómo actúa Tasigna®?

En los pacientes con LMC, un cambio en el ADN (el material genético) dispara una señal para que el organismo produzca células blancas anómalas en la sangre. Tasigna® bloquea esa señal y detiene así la multiplicación de dichas células.

Vigilancia del tratamiento con Tasigna®

Le harán a usted análisis periódicos en el curso del tratamiento, entre ellos, análisis de sangre. Ello permitirá vigilar:

- La cantidad de células sanguíneas de su cuerpo (blancas, rojas y plaquetas).
- El funcionamiento de páncreas e hígado para ver cómo se tolera Tasigna®.
- Los electrolitos en su cuerpo (potasio y magnesio), que son importantes para el buen funcionamiento de su corazón.
- Nivel de azúcar y grasas en su sangre.

Su ritmo cardíaco también será controlado utilizando una máquina que mide la actividad eléctrica de su corazón (el estudio se llama “ECG”).

Si tiene dudas sobre el modo de acción de Tasigna® o el motivo de la prescripción de este medicamento, por favor, consulte con el médico.

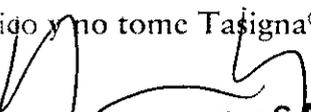
Antes de tomar Tasigna®

Siga cuidadosamente las indicaciones que le ha dado el médico, incluso si difieren de la información contenida en este prospecto.

No tome Tasigna®

- Si es alérgico (hipersensible) a nilotinib o a cualquiera de los componentes de Tasigna® indicados en este prospecto (ver “Fórmula”).

Si usted sospecha que es alérgico, consulte con el médico y no tome Tasigna®.


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

Tenga un especial cuidado con Tasigna®

- Si usted tuvo anteriormente eventos cardiovasculares como ataque cardíaco, dolor de pecho (angina), problemas con el suministro de sangre al cerebro, o problemas con el flujo de sangre a su pierna (claudicación) o si usted tiene factores de riesgo para enfermedad cardíaca como presión sanguínea elevada (hipertensión), diabetes o problemas con el nivel de grasas en su sangre (desórdenes lipídicos).
- Si usted padece un trastorno cardíaco o un desorden del ritmo cardíaco, por ejemplo, una anomalía electrocardiográfica conocida como «prolongación del intervalo QT».
- Si usted recibe tratamiento con medicamentos que afectan a la frecuencia cardíaca (antiarrítmicos) o medicamentos que pueden tener un efecto no deseado sobre la función del corazón (prolongación del intervalo QT) (ver «Uso de otros medicamentos»).
- Si usted está siendo tratado con medicamentos que afectan el hígado (ver «Uso de otros medicamentos»).
- Si usted sufre de una falta de potasio o de magnesio.
- Si usted padece una enfermedad hepática.
- Si usted ha padecido pancreatitis (páncreas inflamado).
- Si usted ha sido sometido a un procedimiento quirúrgico de extracción de todo el estómago (gastrectomía total).

Si usted se encuentra en cualquiera de estas situaciones, dígaselo al médico antes de tomar Tasigna®.

Durante el tratamiento con Tasigna®

Llame a su médico inmediatamente o tan pronto como sea posible si usted sufre un desmayo (pérdida de conciencia) o tiene un ritmo cardíaco irregular durante el tratamiento, ya que estas condiciones pueden deberse a un trastorno cardíaco serio. Se han reportado casos poco frecuentes de muerte súbita (1 cada 1000 y menos de 1 cada 100 pacientes) en pacientes tratados con Tasigna®. La prolongación del intervalo QT o un ritmo cardíaco irregular pueden desembocar en una muerte súbita.

Llame a su médico inmediatamente o lo antes posible si usted desarrolla dolor de pecho o molestias, síntomas neurológicos reversibles o permanentes como entumecimiento o debilidad o problemas con el modo de andar o hablar, decoloración o una sensación de frío en las extremidades. Eventos cardiovasculares serios (entre 1 a 6 cada 100 pacientes después de 5 años de seguimiento) incluyendo problemas con el flujo de sangre a las piernas (enfermedad arterial oclusiva periférica), enfermedad isquémica del corazón, y problemas con el suministro de sangre al cerebro (enfermedad isquémica cerebrovascular) han sido reportados en pacientes tomando Tasigna®. Se recomienda que las grasas en sangre (lípidos) y azúcar en sangre sean evaluados antes de iniciar el tratamiento con Tasigna® y sean monitoreados durante el tratamiento.

Uso de otros medicamentos

Tasigna® puede interferir con otros medicamentos.


Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado



Si usted está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluidos los de venta sin receta, dígaselo al médico antes de tomar Tasigna®. Esos medicamentos pueden ser concretamente:

- Antiarrítmicos (se usan contra los latidos irregulares del corazón), como amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina, sotalol.
- Cloroquina, halofantrina, claritromicina, haloperidol, metadona, moxifloxacina, bepridil y pimozida - medicamentos que podrían tener un efecto indeseable en la función del corazón (prolongación del intervalo QT).
- Ketoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina (se usan contra las infecciones).
- Ritonavir (un medicamento contra el VIH, de la clase de los «antiproteásicos»).
- Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína (se utilizan contra la epilepsia).
- Rifampicina (se utiliza contra la tuberculosis).
- Hipérico o hierba de San Juan (un producto vegetal que se usa para combatir la depresión y otros problemas, también se conoce como *Hypericum perforatum*).
- Midazolam (se usa para aliviar la ansiedad antes de una intervención quirúrgica).
- Alfentanil y fentanil – 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 “auto-defensa” del cuerpo y la defensa contra infecciones – comúnmente utilizados para prevenir el rechazo de órganos transplantados como el hígado, corazón y riñón.
- Lovastatina, simvastatina – utilizados para tratar los altos niveles de grasa en sangre.

Usted debe evitar el uso de dichos medicamentos durante el tratamiento con Tasigna®. Si usted está tomando alguno de esos medicamentos, es posible que su médico le prescriba otras opciones terapéuticas.

Además, si estando en tratamiento con Tasigna® le prescriben un medicamento nuevo que nunca antes tomó con Tasigna®, incluidos los medicamentos que no necesitan ser recetados, dígaselo al médico.

Toma de Tasigna® con alimentos y bebidas

No tome Tasigna® con alimentos. Tome las cápsulas duras por lo menos 2 horas después de la comida y luego espere por lo menos 1 hora antes de comer otra vez. Para más información, ver “Momento de tomar Tasigna®”. Tomar Tasigna® con la comida puede aumentar la cantidad del medicamento en la sangre, posiblemente hasta niveles peligrosos.

No tome o coma productos o jugos que contengan pomelo, fruta estrella, granada, naranjas de Sevilla y otras frutas similares en ningún momento durante el tratamiento con Tasigna®. Podría aumentar la cantidad de Tasigna® en la sangre, probablemente hasta un nivel peligroso. Si tiene dudas, consulte con su médico o farmacéutico.

Si tiene dificultades para ingerir 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 sección 3 “¿Cómo tomar Tasigna®?”.

Personas de edad avanzada (de 65 años o mayores)

Tasigna® se puede tomar a partir de los 65 años de edad a la misma dosis que se indica para cualquier adulto.

Niños y adolescentes (menores de 18 años)

No existen antecedentes de uso de Tasigna® en niños o adolescentes. Por ello, no se recomienda el tratamiento de pacientes menores de 18 años.

Embarazo y lactancia

- No se recomienda el uso de Tasigna® durante el embarazo, salvo en caso estrictamente necesario. Si usted está embarazada o piensa que puede estarlo, avise al médico, quien le dirá si usted puede tomar Tasigna® durante el embarazo.
- Usted no debe tomar Tasigna® si está amamantando, ya que podría ser perjudicial para su bebé. Si usted amamanta, dígaselo al médico.

Mujeres en edad de procrear

- Las mujeres en edad de procrear deben utilizar métodos anticonceptivos altamente eficaces mientras tomen Tasigna® y por hasta dos semanas luego de terminar el tratamiento

Consulte con el médico antes de tomar cualquier medicamento.

Conducción de vehículos y manejo de máquinas

Los pacientes que sufran mareos, alteraciones visuales u otros efectos adversos que puedan afectar a la capacidad de conducir o utilizar máquinas de forma segura no deben llevar a cabo estas actividades mientras dichos efectos adversos persistan.

Información importante sobre uno de los excipientes de Tasigna®

Tasigna® contiene lactosa (un azúcar de la leche). Si usted sabe que padece una intolerancia a la lactosa, avise al médico antes de tomar Tasigna®.

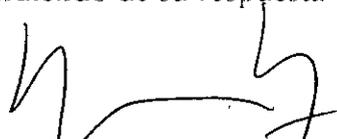
¿Cómo tomar Tasigna®?

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

Cantidad de Tasigna® que debe tomar

- 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.



Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



535 1

Momento de tomar Tasigna®

Toma de las cápsulas duras:

- 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. Puede tomar agua durante esa hora.

Si tiene dudas respecto del momento en que debe tomar Tasigna®, consulte con el médico o farmacéutico.

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

Forma de tomar Tasigna®

- Ingiera las cápsulas duras enteras con un poco de agua.
- No abra las cápsulas duras.
- No ingiera ningún alimento con las cápsulas duras.

Si usted tiene dificultades para ingerir las cápsulas duras:

- Abra las cápsulas duras.
- Mezcle el contenido de cada cápsula dura en una cucharadita de té de compota de manzana
 - Use solamente 1 cucharadita de té de compota de manzana (no más).
 - Use solamente compota de manzana (no otro alimento).
- Ingiera la mezcla inmediatamente.

Duración del tratamiento con Tasigna®

Siga tomando Tasigna® todos los días mientras el médico se lo indique. Este es un tratamiento a largo plazo. El médico controlará periódicamente su estado de salud para determinar si el tratamiento está surtiendo el efecto deseado.

Si tiene dudas acerca de la duración del tratamiento con Tasigna®, consulte con el médico o su farmacéutico.

Si toma más Tasigna® de lo debido

Si usted ha tomado más cápsulas duras de Tasigna® de lo debido, u otra persona lo ha hecho por accidente, póngase en contacto con el médico o acuda al hospital en busca de consejo sin demora. Lleve consigo el envase de cápsulas duras. Puede ser necesario un tratamiento médico.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

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

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

Si se olvida de tomar Tasigna®

Si alguna vez se olvida de tomar una dosis, tome la siguiente en el horario habitual. No duplique la dosis para compensar las cápsulas duras omitidas.

Si interrumpe el tratamiento con Tasigna®

No deje de tomar Tasigna® a menos que el médico se lo indique. Si tiene dudas sobre la utilización de este producto, consulte con el médico.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Aporado

Posibles efectos secundarios

Como con todos los medicamentos, los paciente tratados con Tasigna® pueden experimentar efectos secundarios, si bien no todo el mundo los padece. La mayoría de estos efectos son leves o moderados y generalmente se resuelven al cabo de un par de días o semanas de tratamiento.

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

Algunos efectos secundarios pueden ser graves

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

Algunos efectos colaterales, especialmente cuando ocurren simultáneamente con ciertos otros, pueden indicar un trastorno serio, como se indica más adelante.

Estos efectos secundarios son muy frecuentes, frecuentes, poco frecuentes o han sido comunicados en muy pocos pacientes.

- Aumento rápido de peso, hinchazón de manos, tobillos, pies o rostro (signos de retención de líquidos).
- Dolor de pecho o malestar, tensión arterial alta, ritmo cardíaco irregular (rápido o lento), palpitaciones, desmayo, palidez de labios, encías o piel (signos de trastornos cardíacos).
- Dificultad para respirar, dolor al respirar, tos, sibilancias (signos de trastornos pulmonares).
- Fiebre, moretones, infecciones frecuentes (signos de trastornos de la sangre).
- Debilidad o parálisis de miembros o del rostro, dificultad para hablar, dolor de cabeza intenso; visión, sensación o audición de cosas que no existen, pérdida de la conciencia, confusión, desorientación, temblores, sensación de hormigueo, dolor o falta de sensibilidad en los dedos de las manos y de los pies, (signos de trastornos del sistema nervioso).
- Sed, sequedad de piel, irritabilidad, orina oscura, reducción del volumen de orina, dificultad y dolor al orinar, necesidad exagerada de orinar, sangre en la orina (signos de trastornos del riñón o del tracto urinario).
- Visión borrosa, pérdida de la vista, sangrado ocular, aumento de la sensibilidad de los ojos a la luz, dolor o enrojecimiento en los ojos, hinchazón y picazón en los párpados, disminución de la agudeza visual, irritación de los ojos (signos de desórdenes en la visión).
- Hinchazón y dolor en una parte del cuerpo (signos de coagulación dentro de una vena).
- Dolor de abdomen, náuseas, vómitos de sangre, materia fecal negra o sanguinolenta, estreñimiento, acidez, hinchazón del abdomen (signos de trastornos gastrointestinales).
- Dolor abdominal alto (medio o izquierdo) severo (signos de posible inflamación del páncreas).
- Piel y ojos amarillentos, náuseas, pérdida de apetito, orina de color oscuro (signos de trastornos en el hígado).

- Sarpullido, bultos rojizos dolorosos, dolor de articulaciones y músculos (signos de trastornos de la piel).
- Sed excesiva, alta producción de orina, aumento del apetito con disminución de peso corporal, cansancio (signos y síntomas de altos niveles de azúcar en la sangre).
- Ritmo cardíaco rápido, ojos saltones, pérdida de peso, hinchazón en el frente del cuello (signos de aumento de la actividad de la glándula tiroides).
- Aumento de peso, cansancio, pérdida de pelo, debilidad muscular, sensación de frío (signos de disminución de la actividad de la glándula tiroides).
- Dolor de cabeza severo, a menudo acompañado de náuseas, vómitos y sensibilidad a la luz (signos de migraña).
- Mareos, sensación de estar dando vueltas.
- Náuseas, falta de aire, ritmo cardíaco irregular, orina oscura, cansancio y/o disconfort articular asociado con anormalidades de laboratorio (como potasio elevado, ácido úrico, y niveles de fósforo y calcio bajos en la sangre).
- Dolor o malestar, debilidad, o calambres en los músculos de las piernas los cuales pueden deberse a disminución del flujo de sangre, úlceras que se curan lentamente o no del todo y cambios notables en el color (azulado pálido) o temperatura (frío) ya que estos síntomas pueden ser signos de arterias bloqueadas en sus piernas en la extremidad afectada (pierna o brazo) y dedos (de los pies o manos).

Si usted experimenta alguno de estos efectos, comuníquelos al médico de inmediato.

Los efectos adversos pueden ocurrir con determinadas frecuencias, definidas a continuación:

Muy frecuentes: Afectan a más de 10 de cada 100 pacientes.

Frecuentes: Afectan entre 1 y 10 de cada 100 pacientes.

Poco frecuentes: Afectan a menos de 1 cada 100 pacientes

Otros posibles efectos adversos

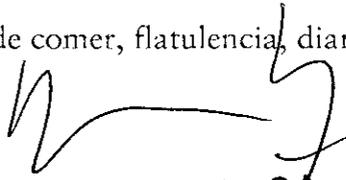
Algunos efectos secundarios son muy frecuentes.

- Náuseas, estreñimiento, vómitos.
- Dolor de cabeza.
- Cansancio.
- Dolor muscular, dolor de articulaciones .
- Picazón, sarpullido, urticaria.
- Pérdida del cabello.

Si alguno de estos efectos lo afecta severamente, informe a su médico.

Algunos efectos secundarios son frecuentes.

- Dolor de abdomen, malestar estomacal después de comer, flatulencia, diarrea.
- Infecciones respiratorias del tracto superior.
- Dolor de hueso, , espasmos musculares.


 No. ... Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

- Dolor, incluyendo dolor de espalda, cuello y en las extremidades, dolor o molestias en el costado del cuerpo.
- Rubefacción cutánea, piel seca, acné, piel verrugosa, disminución de sensibilidad en la piel.
- Disminución o aumento de peso, disminución del apetito, alteración del sentido del gusto.
- Insomnio, depresión, ansiedad.
- Trastornos vocales.
- Sangrados nasales.
- Frecuente necesidad de orinar.
- Malestar general.
- Picazón ocular, ojo seco.

Si alguno de estos efectos lo afecta severamente, informe a su médico.

Algunos efectos secundarios son poco frecuentes.

- Aumento de la sensibilidad cutánea, dolor cutáneo.
- Boca seca, llagas.
- Dolor mamario.
- Aumento del apetito.
- Trastornos de la atención.
- Trastornos en la erección, crecimiento de mamas en hombres.
- Síntomas de tipo gripal, debilidad muscular, malestar general.
- Mucosidad o congestión nasal, estornudos, dolor de garganta.
- Aftas orales o vaginales.
- Rigidez muscular y articular.
- Trastornos de la vista.
- Sensación de cambios de temperatura corporal (incluyendo sensación de frío y calor).
- Sensibilidad en los dientes

Si alguno de estos efectos lo afecta severamente, informe a su médico.

Durante el tratamiento con Tasigna[®], puede obtener parámetros sanguíneos anormales, como disminución del nivel de células sanguíneas (glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas), elevación de los niveles de lipasa o amilasa (función pancreática), elevación de los niveles de bilirrubina (función hepática), elevación del nivel de creatinina (función renal), elevación del nivel de potasio o disminución del nivel de magnesio, niveles sanguíneos bajos o altos de insulina (una enzima reguladora de los niveles de azúcar), niveles altos o bajos de azúcar, altos niveles de grasa en la sangre.

Si alguno de estos efectos lo afecta, informe a su médico.

En muy pocos pacientes tratados con Tasigna[®] se han registrado estos otros efectos secundarios:

- Sensación de adormecimiento o de hormigueo en los dedos de las manos y de los pies (conocido como síndrome de manos y pies), verrugas, aumento de la sensibilidad de

535 1



la piel a la luz, ampollas, quistes de líquido, piel grasa, piel pálida, manchas oscuras en la piel, adelgazamiento de la piel, trastornos cutáneos, infecciones cutáneas.

- Dificultad para oír, dolor de oídos, ruidos (timbre) en los oídos.
- Rigidez y dolor en articulaciones.
- Falta de energía, trastornos emocionales, pérdida de memoria.
- Incontinencia urinaria, color anormal de la orina, hemorroides.
- Sensación de endurecimiento de las mamas, inflamación de los pezones, menstruación abundante.

- Sangrado de encías, ablandamiento o inflamación de encías.
- Impulso de mover una parte del cuerpo (comúnmente la pierna) para detener sensaciones molestas.

Si alguno de los anteriores efectos adversos lo afectan gravemente, comuníquelo al médico.

Por favor, si nota algún efecto secundario no mencionado en este folleto, comuníquelo al médico o al farmacéutico.

Información adicional

¿Qué es Tasigna®?

La sustancia activa de Tasigna® es nilotinib. Cada cápsula dura de 150 mg contiene 150 mg de nilotinib. Cada cápsula dura de 200 mg contiene 200 mg de nilotinib.

Los otros ingredientes son:

- Lactosa, crospovidona, poloxámero (188), sílice coloidal anhidra y estearato de magnesio.
- La cápsula dura de gelatina de 150 mg se compone de: gelatina, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo y óxido de hierro rojo.
- La cápsula dura de gelatina de 200 mg se compone de: gelatina, dióxido de titanio y óxido de hierro amarillo.

Condiciones de Conservación y Almacenamiento

Conservar a menos de 30°C.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Presentación

Envases conteniendo 120 cápsulas duras.

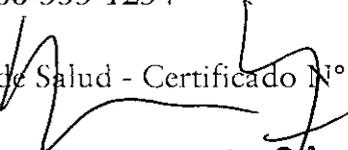
Ante cualquier inconveniente con el producto

el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 54.165


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

535 1



©Marca Registrada

Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG - Stein, Suíza.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeronic - Químico, Farmacéutico.

BPL: 24/04/2014 & 06/05/2014

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

0

535 1



Novartis

TASIGNA®

NILOTINIB

Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada

Industria Suiza

FORMULA

Cada cápsula dura de 150 mg contiene:

Nilotinib150 mg
(como 165,45 mg de clorhidrato monohidratado)

Excipientes: lactosa monohidratada 117,08 mg; crospovidona 11,93 mg; poloxámero 188 2,39 mg; sílice coloidal anhidra 1,58 mg; estearato de magnesio 1,58 mg. *Composición de la cápsula:* gelatina 74,54 mg; dióxido de titanio (E171) 0,76 mg; óxido de hierro amarillo (E172) 0,34 mg; óxido de hierro rojo (E172) 0,36 mg.

Cada cápsula dura de 200 mg contiene:

Nilotinib200 mg
(como 220,60 mg de clorhidrato monohidratado)

Excipientes: lactosa monohidratada 156,11 mg; crospovidona 15,91 mg; poloxámero 188 3,18 mg; sílice coloidal anhidra 2,10 mg; estearato de magnesio 2,10 mg. *Composición de la cápsula:* gelatina 94,87 mg; dióxido de titanio (E171) 0,96 mg; óxido de hierro amarillo (E172) 0,17 mg.

ACCION TERAPEUTICA

Antineoplásico; inhibidor de la proteína tirosín-quinasa. Código ATC: L01X E08.

INDICACIONES

Tasigna® está indicado para:

- El tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica cromosoma Filadelfia positivo (LMC Ph+) de reciente diagnóstico en fase crónica (FC).
- El tratamiento de la LMC Ph+ en FC o en fase acelerada (FA) en pacientes adultos con resistencia o intolerancia a por lo menos 1 tratamiento previo, incluido el tratamiento con imatinib.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

Mecanismo de acción

Tasigna® 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 une fuertemente al dominio de unión de ATP, de forma que resulta un potente inhibidor de BCR-ABL nativo y mantiene su actividad contra 32 de 33 formas mutadas de BCR-ABL resistentes al imatinib. Como consecuencia de dicha actividad, el nilotinib inhibe selectivamente la proliferación e induce la apoptosis de líneas celulares y de

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian

Gte. de Asuntos Regulatorios

Codirector Técnico - M.N. 11521

Aportado

535 1



células leucémicas primarias Ph⁺ de pacientes con LMC. En los modelos murinos de LMC, el nilotinib, en monoterapia oral, reduce la carga tumoral y prolonga la sobrevida.

Farmacodinamia (FD)

Tasigna[®] ejerce poco o ningún efecto contra la mayor parte de otras quinasas evaluadas, incluida la SRC, salvo las quinasas receptoras PDGF, KIT, CSF-1R, DDR y EPHRIN, a las que inhibe en las concentraciones que normalmente se alcanzan durante la administración oral de las dosis terapéuticas que se recomiendan para el tratamiento de la LMC (ver "Tabla 1").

Tabla.1 Perfil quinásico de nilotinib (fosforilación CI₅₀ nM)

BCR-ABL	PDGFR	KIT
20	69	210

Estudios Clínicos

Pacientes con LMC Ph⁺ FC de reciente diagnóstico

Se llevó a cabo un estudio de Fase III, aleatorizado, multicéntrico y no enmascarado para determinar la eficacia de Tasigna[®] en comparación con imatinib en adultos con LMC Ph⁺ en fase crónica recién diagnosticada y confirmada mediante análisis citogenético. Los pacientes habían sido diagnosticados en los últimos 6 meses y no habían recibido tratamiento para la LMC en fase crónica, excepto hidroxiurea o anagrelida. Además, fueron estratificados en el momento del diagnóstico en función de la puntuación de riesgo de Sokal.

En el análisis de la eficacia participaron 846 pacientes (283 tratados con 400 mg de imatinib 1 vez al día, 282 tratados con 300 mg de nilotinib 2 veces al día, y 281 tratados con 400 mg de nilotinib 2 veces al día).

Los 3 grupos estaban bien equilibrados con respecto a las características basales. La mediana de edad era de 46 años en el grupo tratado con imatinib y 47 años en los 2 grupos tratados con nilotinib. Los pacientes de 65 años en adelante representaban el 12,4% en el grupo tratado con imatinib, el 12,8% en el tratado con 300 mg de nilotinib 2 veces al día, y el 10,0% en el tratado con 400 mg de nilotinib 2 veces al día. El número de hombres era ligeramente mayor que el de mujeres en todos los grupos (55,8% en el tratado con imatinib, 56,0% en el tratado con 300 mg de nilotinib 2 veces al día, y 62,3% en el tratado con 400 mg de nilotinib 2 veces al día). Más del 60% de la totalidad de los pacientes eran blancos, y un 25% eran asiáticos.

El análisis primario de los datos se efectuó cuando los 846 pacientes habían completado 12 meses de tratamiento (si no se había interrumpido antes). Los análisis de datos posteriores reflejan lo ocurrido cuando los pacientes completaron 24, 36, 48 y 60 meses de tratamiento (o discontinuaban antes). La mediana de duración del tratamiento fue aproximadamente 60 meses en los 3 grupos. La mediana de la intensidad real de la dosis fue de 400 mg/día en el grupo tratado con imatinib, de 594 mg/día en el tratado con 300 mg de nilotinib 2 veces al día, y de 775 mg/día en

el tratado con 400 mg de nilotinib 2 veces al día. Este estudio está en curso.

Respuesta Molecular Mayor (RMM)

La variable de eficacia primaria fue la RMM a 12 meses después de comenzar la medicación de estudio. RMM fue definido como $\leq 0,1\%$ BCR-ABL/ABL% por escala internacional medida por RQ-PCR, el cual corresponde a una reducción ≥ 3 log de transcripto BCR-ABL respecto del basal estandarizado.

El objetivo primario de eficacia, tasa de RMM a 12 meses, fue mayor (diferencia estadísticamente significativa) en el grupo nilotinib 300 mg 2 veces al día comparado con el grupo imatinib 400 mg 1 vez al día (44,3% vs 22,3%, $p < 0,0001$). La tasa de RMM a 12 meses también fue significativamente mayor en el grupo tratado con nilotinib 400 mg 2 veces al día que en el tratado con imatinib 400 mg 1 vez al día (42,7% frente a 22,3%, $p < 0,0001$) (ver "Tabla 2").

En el grupo tratado con nilotinib 300 mg 2 veces al día, las tasas de RMM a los 3, 6, 9 y 12 meses fueron del 8,9%, 33,0%, 43,3% y 44,3%, respectivamente. En el grupo tratado con nilotinib 400 mg 2 veces al día, las tasas correspondientes fueron del 5,0%, 29,5%, 38,1% y 42,7%, y en el grupo tratado con imatinib 400 mg 1 vez al día, del 0,7%, 12,0%, 18,0% y 22,3%.

Las tasas de RMM a 12, 24, 36, 48 y 60 meses se presentan en la tabla siguiente:

Tabla 2 Tasa de RMM

	Tasigna® 300 mg 2 veces al día N=282 N (%)	Tasigna® 400 mg 2 veces al día N=281 N (%)	Imatinib 400 mg 1 vez al día N=283 N (%)
RMM a 12 meses	125 (44,3) ¹	120 (42,7) ¹	63 (22,3)
IC 95% para respuesta	[38,4;50,3]	[36,8;48,7]	[17,6;27,6]
RMM a 24 meses	174 (61,7) ¹	166(59,1) ¹	106 (37,5)
IC 95% para respuesta	[52,5;64,3]	[53,1;64,9]	[31,8;43,4]
RMM a 36 meses	165 (58,5) ¹	161(57,3) ¹	109 (38,5)
IC 95% para respuesta ²	[52,5;64,3]	[51,3;63,2]	[32,8;44,5]
RMM a 48 meses	169 (59,9) ¹	155 (55,2)	124(43,8)
IC 95% para respuesta ³	[54,0;65,7]	[49,1;61,1]	[38,0;49,8]
RMM a 60 meses	177 (62,8)	172 (61,2)	139 (49,1)
IC 95% para respuesta ⁴	[56,8;68,4]	[55,2, 66,9]	[43,2;55,1]



¹ Análisis CMH valor de p para tasa de respuesta (vs. Imatinib 400 mg) <0,0001

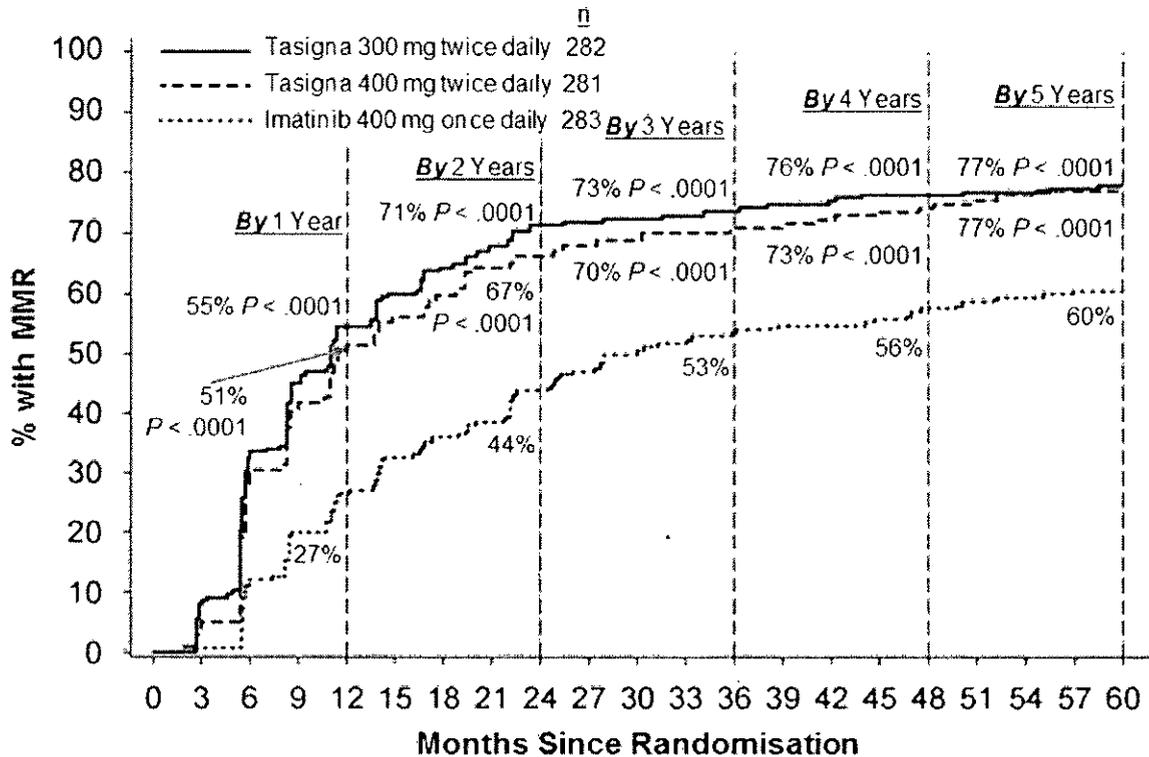
² Sólo pacientes que estuvieron en RMM en un momento específico son incluidos como respondedores para ese momento. Un total de 199 (35,2%) de todos los pacientes no fueron evaluados para RMM a 36 meses (87 en el grupo nilotinib 300 y 112 en el grupo imatinib) debido a evaluaciones PCR (n=17) faltantes/no evaluables, transcritos atípicos en línea basal (n=7), o discontinuación anterior a los 36 meses (n=175).

³ Solo los pacientes que presentaban una RMM en el momento específico se incluyen como pacientes con respuesta en ese momento. En un total de 305 (36.1 %) de los pacientes no se pudo evaluar la RMM a los 48 meses (98 en el grupo de 300 mg de nilotinib dos veces al día, 88 en el grupo de 400 mg de nilotinib dos veces al día y 119 en el grupo de imatinib) debido a evaluaciones de PCR faltantes o no evaluables (n = 18), transcripciones atípicas en el momento inicial (n = 8) o interrupción del tratamiento antes de los 48 meses (n = 279).

⁴ Sólo los pacientes que se encontraban en RMM en un tiempo específico se encuentran incluidos como respondedores. Un total de 322 (38.1%) de todos los pacientes fueron no evaluables para RMM a 60 meses (99 en grupo nilotinib 300 BID, 93 en el grupo 400 mg de nilotinib Bid, y 130 en el grupo imatinib) debido a la falta de evaluaciones PCR (n=9), transcritos atípicos en la línea basal (n=8), o discontinuación antes de los 60 meses (n=305).

Las tasas RMM en diferentes momentos (incluyendo pacientes que alcanzaron RMM en ese momento o antes como respondedores) son presentadas en la incidencia acumulativa de RMM (Figura 1).

Figura 1 Incidencia acumulativa de RMM



Para todos los grupos de riesgo Sokal, las tasas de RMM en todo momento permanecieron constantemente más altas en los grupos nilotinib que en el grupo imatinib.

En un análisis retrospectivo, el 91 % (234/258) de los pacientes en el grupo de 300 mg de nilotinib dos veces al día alcanzó niveles de BCR-ABL ≤ 10% a los 3 meses de

tratamiento en comparación con el 67 % (176/264) de los pacientes en el grupo de 400 mg de imatinib una vez al día. Los pacientes con niveles de BCR-ABL ≤ 10 % a los 3 meses de tratamiento muestran una mayor sobrevida global a los 60 meses en comparación con aquellos que no alcanzaron ese nivel de respuesta molecular (97 % frente a vs. 82 % respectivamente [$p = 0,0116$]).

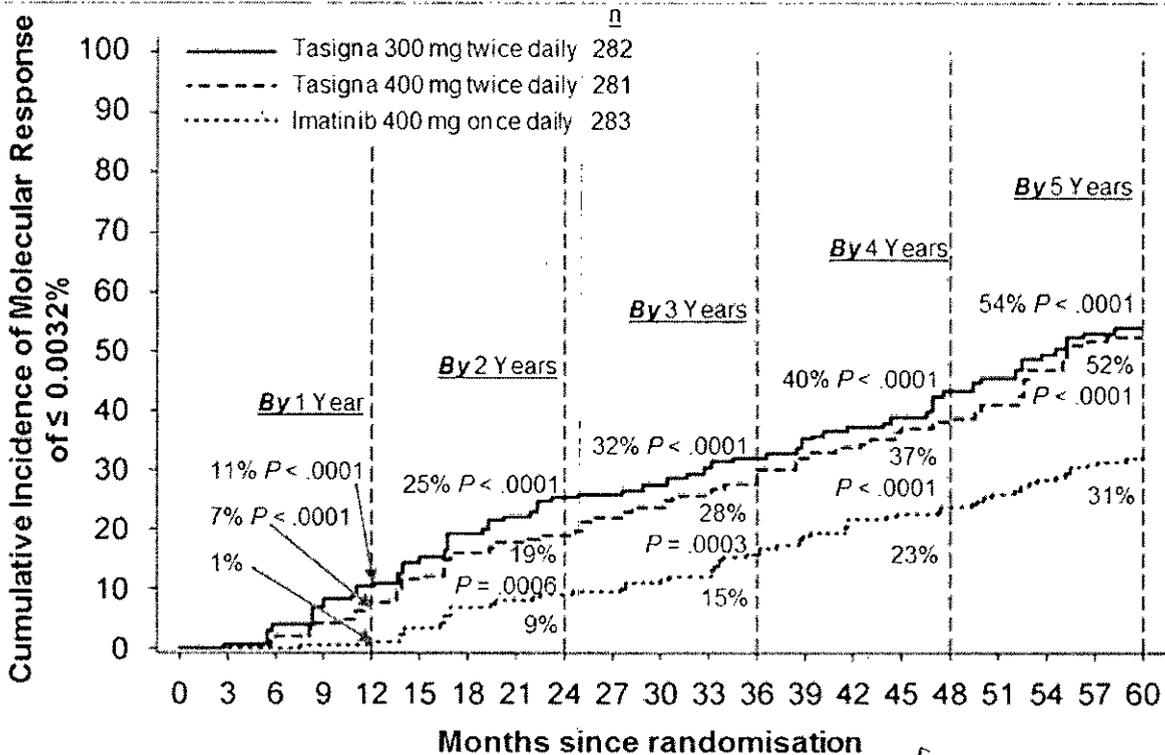
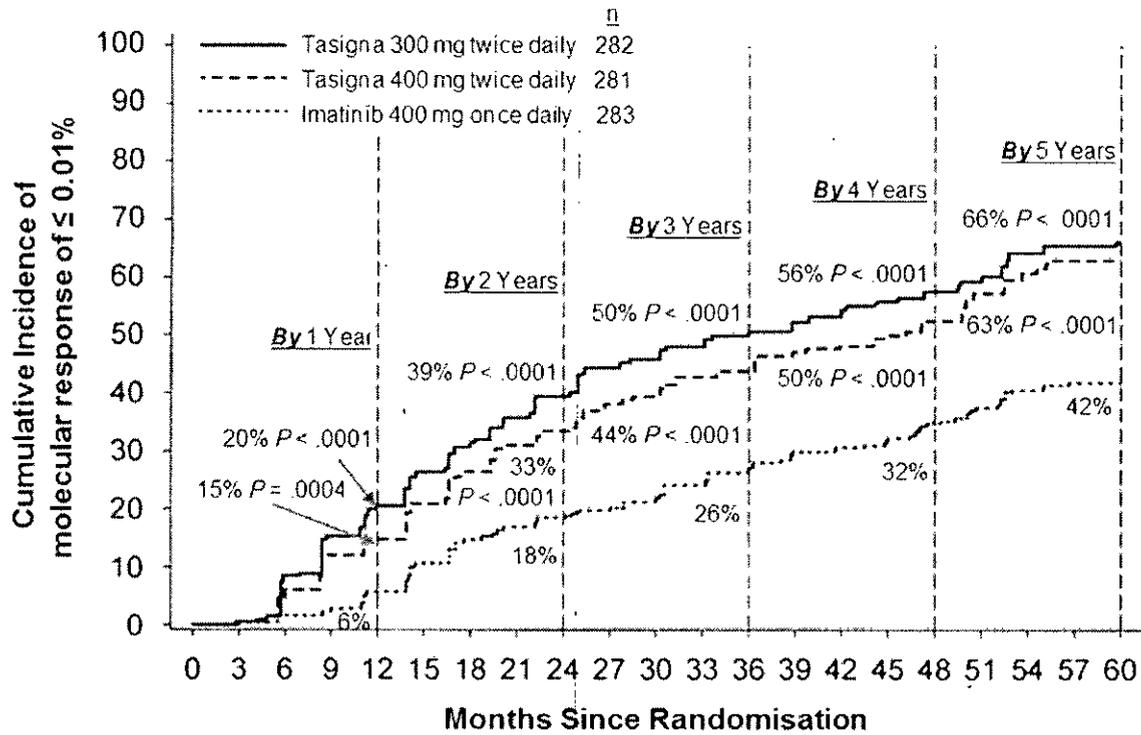
En el análisis de Kaplan-Meier del tiempo transcurrido hasta la primera RMM en la totalidad de los pacientes, la probabilidad de alcanzar la RMM en diferentes momentos fue mayor en los 2 grupos tratados con nilotinib que en el tratado con imatinib (razón de riesgos instantáneos: HR=2,24; prueba del orden logarítmico estratificada: $p < 0,0001$ en la comparación entre 300 mg de nilotinib 2 veces al día e imatinib, y HR=1,90; prueba del orden logarítmico estratificada: $p < 0,0001$ en la comparación entre 400 mg de nilotinib 2 veces al día e imatinib).

Las proporciones de pacientes que tuvieron respuesta molecular de $\leq 0,01\%$ y $\leq 0,032\%$ por escala internacional (EI) en tiempos diferentes se presenta en la Tabla 3 y por tiempos diferentes se presentan en las Figuras 2 y 3. La respuesta molecular de $\leq 0,01\%$ y $\leq 0,032\%$ por EI corresponde a una reducción ≥ 4 log y una reducción $\geq 4,5$ log, respectivamente, de transcriptos BCR-ABL de la línea basal estandarizada.

Tabla 3 Proporciones de pacientes con respuesta molecular de $\leq 0,01\%$ (reducción 4 log y $\leq 0,0032\%$ (reducción 4,5 log)

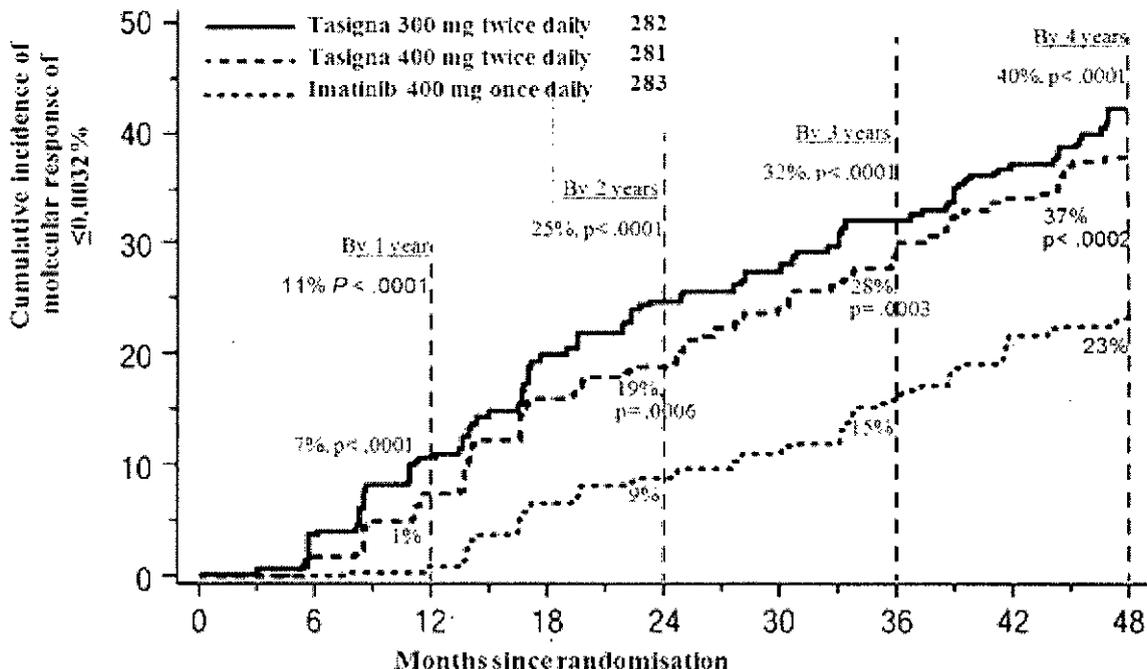
	Tasigna 300 mg 2 veces al día N= 282 (%)		Tasigna 400 mg 2 veces al día N= 281 (%)		Imatinib 400 mg 1 vez al día N= 283 (%)	
	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$
A 12 meses	11,7	4,3	8,5	4,6	3,9	0,4
A 24 meses	24,5	12,4	22,1	7,8	10,2	2,8
A 36 meses	29,4	13,8	23,8	12,1	14,1	8,1
A 48 meses	33,0	16,3	29,9	17,1	19,8	10,2
A 60 meses	47,9	32,3	43,4	29,5	31,1	19,8

Figura 2 Incidencia acumulativa de respuesta molecular de $\leq 0,0032\%$ (reducción 4,5 log)



[Handwritten Signature]
Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

535 1



Duración de la RMM

Basado en las estimaciones de Kaplan-Meier de la duración de RMM, las proporciones de pacientes que lograron RMM mantuvieron la respuesta después de los 60 meses entre los pacientes que lograron RMM fue 93,4% (95% IC: 89.9%96.9%) en el grupo recibiendo 300 mg de nilotinib 2 veces al día, 92.0% (95% IC: 88.2%95.8%) en el grupo recibiendo 400 mg de nilotinib 2 veces al día y 89,1% (95% IC: 84.2%94,0%) en el grupo recibiendo 400 mg de imatinib 1 vez al día.

Respuesta citogenética completa (RCC)

La RCC se definió como un 0% de metafases Ph+ en médula ósea tras la evaluación de un mínimo de 20 metafases. La tasa de RCC a 12 meses (se incluyen como respondedores los pacientes que alcanzaron la RCC a 12 meses o antes) fue estadísticamente mayor en ambos grupos tratados con nilotinib (300 mg 2 veces al día y 400 mg 2 veces al día) que en el grupo tratado con 400 mg de imatinib 1 vez al día (ver "Tabla 4").

La tasa de RCC por 24 meses (incluye pacientes que alcanzaron RCC durante o antes de los 24 meses como respondedores) fue estadísticamente superior para ambos grupos recibiendo 300 mg y 400 mg de nilotinib 2 veces al día comparado con el grupo recibiendo 400 mg de imatinib 1 vez al día.

Tabla 4 Tasa de RCC

Tasigna® 300 mg 2 veces al día N = 282	Tasigna® 400 mg 2 veces al día N = 281	Imatinib 400 mg 1 vez al día N = 283
---	---	---

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtziar
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



5251

n (%) n (%) n (%)

Por 12 meses			
Respuesta citogenética completa (RCC)	226 (80,1)	219 (77,9)	184 (65,0)
IC del 95 % de la respuesta	[75,0-84,6]	[72,6-82,6]	[59,2-70,6]
Valor <i>p</i> de la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel para la tasa de respuesta (frente a 400 mg de Imatinib®)	<0,0001	0,0005	
Por 24 meses			
Respuesta citogenética completa (RCC)	245 (86,9%)	238 (84,7%)	218 (77,0%)
IC del 95 % de la respuesta	[82,4;90,6]%	[79,9;88,7]	[71,7;81,8]%
Valor <i>p</i> según la prueba de CMH para la tasa de respuesta (frente a 400 mg de Imatinib®)	0,0018	0,0160	

Duración de RCC Basado en las estimaciones de Kaplan-Meier, las proporciones de pacientes que alcanzaron RCC y mantuvieron la respuesta después de 60 meses fueron 99,1% (95% IC: 97,9%-100%) en el grupo de nilotinib 300 mg 2 veces al día, 98,7% (95% IC: 97,1%-100%) en el grupo con nilotinib 400 mg 2 veces al día y 97,0% (95,0 IC: 94,7%-99,4%) en el grupo con imatinib 400 mg 1 vez al día.

Progresión a FA/CB bajo el tratamiento

La progresión a FA/CB (fase acelerada/crisis blástica) bajo tratamiento es definida como el tiempo desde la randomización a la primera progresión de enfermedad a FA/CB documentada, o muerte relacionada con LMC. En conjunto, hasta la fecha de cierre del estudio, 17 pacientes progresaron a fase acelerada o crisis blástica durante el tratamiento (2 en el grupo tratado con nilotinib 300 mg 2 veces al día, 3 en el tratado con nilotinib 400 mg 2 veces al día y 12 en el tratado con imatinib 400 mg 1 vez al día). Las tasas estimadas de pacientes libres de progresión a fase acelerada o crisis blástica a los 60 meses fueron del 99,3 %, 98,7 % y 95,2 %, respectivamente (HR=0,1599 y log rank estratificado *p*=0,059 entre nilotinib 300 mg e imatinib, HR=0,2457 y log rank estratificado *p*=0,0185 entre nilotinib 400 mg e imatinib). No se han reportados nuevos eventos de progresión AP/BC en tratamiento desde 2 años de análisis.

Incluyendo la evolución clonal como criterio de progresión, un total de 25 pacientes progresaron a FA o CB bajo tratamiento en el momento del cierre (3 en el grupo con nilotinib 300 mg 2 veces al día, 5 en el grupo con nilotinib 400 mg 2 veces al día y 17 en el grupo con imatinib 400 mg 1 vez al día). Las tasas estimadas de pacientes libres de progresión a FA o CB incluyendo evolución clonal a 60 meses fueron 98,7%, 97,9% y 93,2%, respectivamente (HR=0,1626 y log rank estratificado *p*=0,0009 entre nilotinib 30 mg e imatinib, HR=0,2848 y log rank estratificado

d

535 1



$p=0,0085$ entre nilotinib 400 mg e imatinib).

No se reportaron nuevos casos de progresión a FA/CB desde el análisis de 2 años.

Sobrevida Global (SG)

Murieron en total 50 pacientes durante el tratamiento o el seguimiento posterior a la finalización de éste (18 en el grupo con nilotinib 300 mg 2 veces al día, 10 en el grupo con nilotinib 400 mg 2 veces al día y 22 en el grupo con imatinib 400 mg 1 vez al día). Veintiseis de estas 50 muertes guardaban relación con la LMC (6 en el grupo que recibió nilotinib 300 mg 2 veces al día, 3 en el tratado con nilotinib 400 mg 2 veces al día y 16 en el que recibió imatinib 400 mg 1 vez al día). Las tasas estimadas de pacientes vivos a 60 meses fueron del 93,7%, 96,2% y 91,7%, respectivamente (HR=0,8026 y log rank estratificado $p=0,0292$ entre nilotinib 300 mg 2 veces al día e imatinib, HR 0,4611 y log rank estratificado $p=0,0498$ entre nilotinib 400 mg 2 veces al día e imatinib). Considerando únicamente las muertes relacionadas con LMC, las tasas estimadas de SG a los 48 meses fueron del 98,1%, 98,5% y 95,4%, respectivamente (HR=0,3673 y log rank estratificado $p=0,0292$ entre nilotinib 300 mg 2 veces al día e imatinib, HR = 0,02411 y log rank estratificado $p=0,00057$ entre nilotinib 400 mg 2 veces al día e imatinib).

LMC Ph⁺ en pacientes resistentes o intolerantes

Se llevó a cabo un estudio de Fase II, multicéntrico y sin ciego, para determinar la eficacia de Tasigna® (400 mg 2 veces al día) en pacientes con diagnóstico de LMC con resistencia o intolerancia al imatinib, en grupos terapéuticos separados para la LMC en fase crónica o fase acelerada. El estudio sigue en curso. Los datos de eficacia se basan en 321 pacientes en fase crónica y 137 pacientes en fase acelerada que fueron reclutados en el estudio. La duración mediana de tratamiento fue de 561 días y de 264 días, respectivamente (ver "Tabla 5"). Tasigna® se administró continuamente (2 veces al día, 2 horas después de la comida y sin alimento adicional durante 1 hora como mínimo), salvo si se apreciaban signos de una reacción adversa o de progresión de la enfermedad. Se permitió el aumento de la dosis hasta 600 mg 2 veces al día.

Tabla 5 Duración de la exposición con Tasigna®

	Fase crónica	Fase acelerada
	N=321	N=137
Duración mediana del tratamiento, en días (percentiles 25-75).	561 (196-852)	264 (115-595)

La resistencia a imatinib fue definida como falta de respuesta hematológica completa (después de 3 meses), de respuesta citogenética (después de 6 meses), de respuesta citogenética mayor (después de 12 meses), pérdida de una respuesta hematológica o citogenética completas, progresión de enfermedad o aparición de una mutación de la quinas BCR-ABL resistente a imatinib.

La intolerancia a imatinib sin respuesta citogenética mayor (RCM) incluye pacientes que habían suspendido imatinib debido a toxicidad y que no tuvieron RCM al

535 1



momento de ser aceptados en el estudio.

En general, el 73% de los pacientes tenía resistencia a imatinib y el 27% presentaba intolerancia a ese fármaco. La mayoría de los pacientes tenía amplios antecedentes de LMC que incluían un tratamiento extenso previo con otro antineoplásico, como imatinib, hidroxiurea o interferón, y algunos habían sido objeto de trasplante con células madre sin éxito (ver "Tabla 6"). La mediana de la dosis mayor previa de imatinib había sido de 600 mg/día en los pacientes en FC y en FA, la mayor dosis previa de imatinib fue ≥ 600 mg/día en el 74% de los pacientes, y un 40% de los pacientes recibió dosis de imatinib ≥ 800 mg/día.

Tabla 6 Características previas de la LMC

	Fase crónica (FC) (n = 321)	Fase acelerada (FA) (n = 137)*
Mediana del tiempo transcurrido desde el diagnóstico, en meses (intervalo de valores)	58 (5-275)	71 (2-298)
Imatinib		
Resistencia	226 (70%)	109 (80%)
Intolerancia sin RCM	95 (30%)	27 (20%)
Mediana de la duración del tratamiento con imatinib, en días (percentiles 25-75)	976 (519-1488)	857 (424-1497)
Hidroxiurea previa	83%	91%
Interferón previo	58 %	50%
Trasplante previo	7%	8%

* En el caso de un paciente faltaba información sobre su estado de resistencia o tolerancia al imatinib.

En los pacientes en FC, el principal criterio de evaluación fue la remisión citogenética mayor (RCM), definida como remisión citogenética completa (RCC) o remisión citogenética parcial (definidas como ausencia y disminución de 75% o más de células hematopoyéticas Ph⁺). Como criterio secundario se evaluó la remisión hematológica completa (RHC). En los pacientes en fase acelerada, el criterio principal de evaluación fue la remisión hematológica confirmada general (RH), definida como una «remisión hematológica completa o ausencia de signos de leucemia o de reversión a la fase crónica».

Fase crónica: El porcentaje de RCM en los 321 pacientes en fase crónica fue del 59%. La mayoría de los pacientes que respondieron lograron una RCM rápida en un plazo de 3 meses (mediana de 2,8 meses) y continua (aún no se alcanzó la duración mediana).

La tasa de RCC fue 44%. La mediana del tiempo transcurrido hasta lograr la RCC era un poco superior a 3 meses (3,3 meses). De los pacientes que lograron la RCM, el 77% (IC 95%: 71% al 84%) la mantenían a los 24 meses. Aún no se ha alcanzado

535 1



la mediana de duración de la RCM. De los pacientes que lograron la RCC, el 84% (IC 95%: 77%–91%) la mantenían a los 24 meses. Aún no se ha alcanzado la mediana de la duración de la RCC.

En los pacientes con RHC al inicio la RCM fue más rápida (1,4 meses contra 2,8 meses). En el 76% de los pacientes en fase crónica sin RHC al inicio se observó una RHC en un tiempo mediano de 1 mes, sin que se haya alcanzado aún la mediana de duración de dicha RHC.

En los pacientes con LMC en fase crónica, la tasa estimada de sobrevida general a los 24 meses era del 87%.

Fase acelerada: El porcentaje de RH confirmada general en los 137 pacientes en fase acelerada fue del 55%. En la mayoría de los pacientes que presentaron remisión se observó una RH rápida (mediana de 1 mes) y continua (la mediana de duración de la RH confirmada fue de 21,5 meses) con la administración de Tasigna®. De los pacientes que lograron la RH, el 49% (IC 95%: 35% al 62%) la mantenía a los 24 meses. El porcentaje de RCM fue del 32% y el tiempo mediano transcurrido hasta la remisión fue de 2,8 meses. De los pacientes que lograron la RCM, el 66% (IC 95%: 50%–82%) la mantenía a los 24 meses. No se ha alcanzado aún la mediana de la duración de la RCM.

En la tabla 7 se presentan los porcentajes de remisión en ambos grupos terapéuticos.

La tasa estimada de sobrevida general a los 24 meses fue del 70% en los pacientes con LMC en fase acelerada.

Tabla 7 Respuesta en la LMC

(Mejor tasa de respuesta)	Fase crónica (FC)			Fase acelerada (FA)		
	Intolerancia (n = 95)	Resistencia (n = 226)	Total (n = 321)	Intolerancia (n = 27)	Resistencia (n = 109)	Total* (n = 137)
Respuesta hematológica (%)						
General (IC 95 %)	-	-	-	56 (35–75)	55 (45–65)	55 (47–64)
Completa	90 (79–97)	72 (64–79)	76 [†] (70–82)	37	30	31
SSL	-	-	-	15	11	12
Retorno a la fase crónica	-	-	-	4	14	12
Respuesta citogenética (%)						
Importante (IC 95 %)	66 (56–76)	56 (49–63)	59 (54–65)	41 (22–61)	30 (22–40)	32 (24–41)
Completa	51	41	44	30	19	21
Parcial	16	15	15	11	11	11

SSL = sin signos de leucemia/respuesta medular.

[†] 114 pacientes en fase crónica presentaban una RHC al comienzo, por lo que no pudo evaluarse su respuesta hematológica completa.

* En el caso de un paciente faltaba información sobre su estado de resistencia o tolerancia al imatinib.

En el estudio de Fase II también se incluyeron grupos de tratamiento separados a fin de estudiar Tasigna® en un grupo de pacientes en fase crónica o fase acelerada que hubiesen recibido de antemano múltiples tratamientos con algún inhibidor de tirosinquinasa, además del imatinib. De estos pacientes, 30/36 (el 83%) presentaban resistencia terapéutica. En 22 pacientes en fase crónica en los que se evaluó la eficacia, Tasigna® indujo un porcentaje de RCM del 32% y un porcentaje de RHC



del 50%. En 11 pacientes en fase acelerada en los que se evaluó la eficacia, el tratamiento indujo un porcentaje de RH general igual al 36%.

Tras el fracaso del imatinib se observaron 24 mutaciones diferentes de BCR-ABL en el 42% de los pacientes con LMC en fase crónica y el 54% de los pacientes con LMC en fase acelerada en los que se investigó la presencia de mutaciones. Tasigna® se mostró eficaz en pacientes que presentaban diversos tipos de mutaciones de BCR-ABL asociadas a resistencia al imatinib, excepto la T315I.

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. Comparado con una solución oral (pH de 1,2 a 1,3), la biodisponibilidad relativa de las cápsulas de nilotinib es aproximadamente 50%. Cuando Tasigna® se administra con alimentos a voluntarios sanos, la $C_{\text{máx}}$ (concentración plasmática máxima) y el ABC (área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo) de nilotinib aumentan en un 112% y un 82%, respectivamente, en comparación con la administración en ayunas. La administración de Tasigna® 30 minutos o 2 horas después de una comida aumentó la biodisponibilidad de nilotinib en un 29% y 15%, respectivamente (ver "POSOLOGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION", "PRECAUCIONES" e "Interacciones"). La absorción de nilotinib (biodisponibilidad relativa) podría resultar reducida en aproximadamente 48% y 22% en pacientes con gastrectomía total y parcial, respectivamente.

Distribución

El cociente sangre-plasma de nilotinib es de 0,68. Los experimentos *in vitro* indican que la unión a proteínas plasmáticas es de un 98%.

Biotransformación/Metabolismo

Las vías metabólicas principales identificadas en individuos sanos son la oxidación y la hidroxilación. El nilotinib es el principal componente circulante en el suero. Ninguno de los metabolitos contribuye significativamente a la actividad farmacológica de nilotinib.

Eliminación

Tras la administración a individuos sanos de una dosis única de nilotinib radioactivo, 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 de la dosis múltiple PK con dosificación diaria fue aproximadamente 17 horas. La variabilidad entre pacientes en PK de nilotinib fue moderadamente alta (%CV: 3% a 43%).

535 1



Lincalidad o no lincalidad

La exposición al 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 sérica diaria al nilotinib con la posología de 400 mg 2 veces al día fue un 35% mayor que con la posología de 800 mg 1 vez al día. La exposición sistémica (área bajo la curva -ABC-) al nilotinib en 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 mínima y máxima medias de nilotinib a lo largo de 12 meses fueron aproximadamente 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 al nilotinib cuando se aumentó la dosis de 400 mg 2 veces al día a 600 mg 2 veces al día.

El estado estacionario se alcanzaba básicamente hacia el día 8. El aumento de exposición plasmática al nilotinib entre la primera dosis y el estado estacionario fue del doble aproximadamente con la administración diaria de 400 mg, demostró ser bioequivalente con la dosis única de 2 cápsulas intactas de 200 mg.

Bioequivalencia/estudios de bioequivalencia

Una administración única de 400 mg de nilotinib, utilizando dos cápsulas de 200 mg por lo cual el contenido de cada cápsula fue dispersado en una cucharita de té de compota de manzana, fue demostrado ser bioequivalente con una dosis única de de dos cápsulas intactas de 200 mg.

Datos de toxicidad preclínica

El nilotinib ha sido objeto de estudios de seguridad farmacológica, de toxicidad tras dosis repetidas, de genotoxicidad, de toxicidad en la reproducción, de fototoxicidad y de carcinogenicidad en ratas.

El nilotinib no afectó ni al sistema nervioso central (SNC) ni a las funciones respiratorias. Los estudios de toxicidad cardíaca *in vitro* evidenciaron una señal preclínica de prolongación del intervalo QT. No se observaron efectos sobre las determinaciones del electrocardiograma (ECG) en los perros o monos expuestos al fármaco por un período de hasta 39 semanas, ni en un estudio especial de telemetría realizado en perros.

Los estudios de toxicidad con dosis repetidas de hasta 4 semanas de duración en perros y de hasta 9 meses de duración en macacos revelaron que el hígado es el órgano de afectación principal de la toxicidad del nilotinib. Entre las anomalías observadas cabe citar una mayor actividad de la alanina-aminotransferasa y la fosfatasa alcalina y signos histopatológicos (principalmente hiperplasia o hipertrofia de las células sinusoides o células de Kupffer, hiperplasia de los canales biliares y fibrosis periportal). En general, en bioquímica clínica, las variaciones revertían por completo al cabo de un período de recuperación de 4 semanas; las anomalías histológicas revertían sólo parcialmente. Las exposiciones a dosis inferiores asociadas con afectación hepática fueron menores que las que se observan en los seres humanos con 800 mg/día. Se registraron solamente anomalías hepáticas sin importancia en las ratas o ratones tratados por espacio de hasta 26 semanas. En rata, perro y mono se apreciaron aumentos reversibles en las concentraciones de

13

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



colesterol. En el estudio de 2 años de carcinogenicidad, el órgano target para las lesiones no-neoplásicas fue el útero (dilatación, ectasia vascular, hiperplasia de las células endoteliales, inflamación y/o hiperplasia epitelial).

Los estudios de genotoxicidad en sistemas bacterianos *in vitro* y en sistemas mamíferos *in vitro* o *in vivo*, con o sin activación metabólica, no revelaron signos de poder mutagénico del nilotinib.

No hubo evidencia de carcinogenicidad en el estudio de 2 años de carcinogenicidad en ratas hasta la administración de nilotinib a 5, 15 y 40 mg/Kg/día. Las exposiciones (en términos de ABC) a los niveles de dosis más elevados representaban aproximadamente 2x a 3x la exposición humana diaria en estado estacional (basada en ABC) a nilotinib a dosis de 800 mg/día.

El nilotinib no fue teratogénico, pero causó embriotoxicidad y fetotoxicidad cuando la dosis también era tóxica para la progenitora. Tanto en el estudio de fecundidad en machos y hembras, como en el estudio de embriotoxicidad en hembras se observó una mayor pérdida post-implantacional tras la administración del fármaco. Los estudios de toxicidad embrionaria revelaron embrioletalidad y afectación fetal (especialmente una reducción del peso fetal e irregularidades en los huesos y las vísceras) en la rata y una mayor resorción de fetos y variaciones óseas en el conejo. En las hembras, la exposición al nilotinib en concentraciones no asociadas con efectos adversos evidentes es generalmente inferior o igual a la de los seres humanos que reciben 800 mg/día.

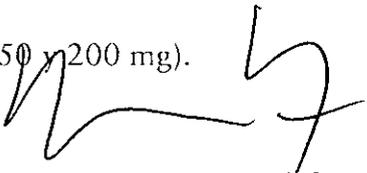
En 1 estudio prenatal y post-natal, la administración oral de nilotinib a ratas hembras desde el día 6 de la preñez hasta los días 21 ó 22 después del parto produjo efectos maternos (reducción del consumo de alimentos y menores aumentos de peso) y una extensión del período gestacional con la dosis de 60 mg/Kg. Esta dosis se asoció con una disminución del peso corporal de las crías y alteraciones en algunos parámetros del desarrollo físico (el despliegue del pabellón auditivo, la erupción de la dentición y la apertura de ojos ocurrían, en promedio, en menos días). La concentración que no producía efectos adversos evidentes en progenitoras y crías era la dosis materna de 20 mg/Kg.

En un estudio sobre desarrollo juvenil, se administró nilotinib por sonda esofágica (*gavage*) a ratas jóvenes desde el final de la primera semana de vida hasta la edad adulta joven (70 días después del parto) en dosis de 2; 6 y 20 mg/Kg/día. Sólo se observaron efectos con la dosis de 20 mg/Kg/día y consistieron en descensos de parámetros de peso corporal y del consumo de alimento que revirtieron al suspender la administración. Se consideró que la mayor dosis que no produjo efectos evidentes en ratas jóvenes era de 6 mg/Kg/día. En conjunto, la toxicidad en ratas jóvenes era similar a la observada en ratas adultas.

El nilotinib absorbe la luz en el espectro UV-B y UV-A, se distribuye en la piel y presenta potencial fototóxico *in vitro*. Sin embargo, no se ha observado fototoxicidad *in vivo*. Por consiguiente, el riesgo de que nilotinib cause fotosensibilización en los pacientes es muy pequeño.

POSOLOGIA/DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION

Tasigna® está disponible en dos concentraciones (150 y 200 mg).


Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

535 1



El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide crónica.

Si estuviera indicado clínicamente, Tasigna® se puede administrar en asociación con factores de crecimiento hematopoyéticos, como la eritropoyetina o el G-CSF, y también con hidroxiurea o anagrelide.

Pacientes seleccionados como objetivo en general

Dosificación en LMC Ph+ en FC recién diagnosticada

La dosis recomendada de Tasigna® es de 300 mg 2 veces al día (ver "Farmacocinética"). El tratamiento debe continuar mientras proporcione algún beneficio al paciente.

Dosificación en LMC Ph+ en FC o en FA resistentes o intolerantes por lo menos a un tratamiento previo, incluido el tratamiento con imatinib

La dosis recomendada de Tasigna® es de 400 mg 2 veces al día (ver "Farmacocinética"). El tratamiento debe continuar mientras proporcione algún beneficio al paciente.

Recomendaciones de vigilancia y ajustes de la dosis

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

Incrementos en los niveles totales de colesterol sérico han sido reportados con el tratamiento con Tasigna®. Los perfiles lipídicos deben ser determinados antes de iniciar la terapia con Tasigna®, evaluados al mes 3 y 6 después de iniciar la terapia y por lo menos anualmente durante la terapia crónica. Incrementos en los niveles de glucosa sanguínea han sido reportados durante tratamiento con Tasigna®. Los niveles de glucosa deben ser evaluados antes de iniciar el tratamiento con Tasigna® 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 Tasigna®.

Puede ser necesario suspender transitoriamente la administración o reducir la dosis de Tasigna® en caso de toxicidad hematológica (neutropenia, trombocitopenia) sin relación con la enfermedad de base (ver "Tabla 8").

Tabla 8 Ajustes posológicos debidos a neutropenia y trombocitopenia

LMC en FC recién diagnosticada, tratada con 300 mg 2 veces al día	CAN* <1x10 ⁹ /L	1. Suspender Tasigna® y vigilar el hemograma.
---	----------------------------	---

d

día LMC en FC en pacientes resistentes o intolerantes, tratados con 400 mg 2 veces al día	cifra de plaquetas $<50 \times 10^9/L$	<ol style="list-style-type: none"> 2. Reanude en un plazo de 2 semanas con la dosis previa cuando la CAN sea $>1 \times 10^9/L$ ó la cifra de plaquetas $>50 \times 10^9/L$. 3. Si las cifras del hemograma permanecen bajas, puede ser necesario reducir la dosis a 400 mg 1 vez al día.
LMC en FA en pacientes resistentes o intolerantes, tratados con 400 mg 2 veces al día.	CAN* $<0,5 \times 10^9/L$ ó cifra de plaquetas $<10 \times 10^9/L$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Suspenda Tasigna® y vigile el hemograma. 2. Reanude en un plazo de 2 semanas con la dosis previa cuando la CAN sea $>1,0 \times 10^9/L$ ó la cifra de plaquetas $>20 \times 10^9/L$. 3. Si las cifras del hemograma permanecen bajas, puede ser necesario reducir la dosis a 400 mg 1 vez al día.

*CAN = cifra absoluta de neutrófilos.

En caso de toxicidad no hematológica clínicamente significativa, moderada o grave, se debe suspender la administración de Tasigna®. Una vez resuelta la toxicidad, se puede reanudar el tratamiento con 400 mg 1 vez al día. Si fuera adecuado clínicamente, se debe intentar volver a aumentar la dosis a 300 mg (LMC Ph+ en FC recién diagnosticada) ó 400 mg (LMC Ph+ en FC o en FA en pacientes resistentes o intolerantes) 2 veces al día.

Elevación de lipasa sérica: las elevaciones de lipasa de grado 3 ó 4 requieren una reducción de la dosis a 400 mg 1 vez al día o bien la suspensión del tratamiento. Se deben hacer análisis de lipasa plasmática 1 vez por mes o según proceda clínicamente (ver "PRECAUCIONES" y "REACCIONES ADVERSAS").

Elevación de bilirrubina y transaminasas hepáticas: las elevaciones de bilirrubina de grado 3 ó 4 o de las transaminasas hepáticas requieren una reducción de la dosis a 400 mg 1 vez al día o bien la suspensión del tratamiento. Se deben hacer pruebas de bilirrubina y de transaminasas hepáticas 1 vez al mes o según proceda clínicamente (ver "REACCIONES ADVERSAS").

Poblaciones especiales

Población pediátrica

La seguridad y la eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años de edad no han sido establecidas.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad)

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

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

535 1



los pacientes ≥ 65 años y los adultos de 18 a 65 años con respecto a seguridad ni a eficacia.

Pacientes con insuficiencia renal

No se han realizado estudios clínicos en pacientes con insuficiencia renal. En los estudios clínicos se excluyó a los pacientes con concentraciones plasmáticas 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.

Pacientes con 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, si bien habría que ser prudentes a la hora de administrarles el tratamiento (ver "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").

Tasigna® se ha de administrar 2 veces al día, cada 12 horas aproximadamente, y no debe ingerirse con alimentos. Las cápsulas deben deglutirse 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", "Interacciones" y "Farmacocinética").

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 compota de manzana y debe tomarse de inmediato. No debe utilizarse ningún alimento que no sea compota de manzana ni más de 1 cucharadita de té de esta (ver "ADVERTENCIAS", "PRECAUCIONES" y "Farmacocinética").

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

CONTRAINDICACIONES

Tasigna® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad comprobada al nilotinib o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS

Mielosupresión

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

17



El tratamiento con Tasigna® se asocia a menudo con trombocitopenia, neutropenia y anemia (CTC del NCI de grado 3 ó 4), con mayor frecuencia en pacientes con LMC resistentes o intolerantes a imatinib, y en particular en aquellos con LMC en FA. Se debe realizar un recuento sanguíneo completo (hemograma y fórmula leucocitaria) 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 interrupción temporaria de la terapia o con reducción de la dosis (ver "POSOLOGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION").

Prolongación del intervalo QT

Los datos *in vitro* indican que nilotinib puede prolongar la re-polarización 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 (promediando los QTcF de cada ECG) en estado de equilibrio con respecto al valor inicial fue de 6 ms 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 ms 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 en estado de equilibrio con respecto a la cifra inicial (promediando los valores de cada individuo en diferentes momentos) fue de 5 ms para los pacientes con LMC en FC y de 8 ms para los pacientes con LMC en FA. En 4 de tales pacientes (<1%) se observó un QTcF >500 ms.

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 ms (IC±4 ms). No se observaron QTcF >450 ms en ningún individuo. 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 haber una prolongación clínicamente significativa del intervalo QT cuando Tasigna® 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.

La presencia de hipokalemia e hipomagnesemia puede poner en riesgo a los pacientes y que estos desarrollen prolongación del intervalo QT.

Tasigna® 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 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.

535 1



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 Tasigna® 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 reportaron eventos cardiovasculares en un estudio Fase III randomizado de nilotinib en pacientes recientemente diagnosticados con LMC y fueron observados en reportes post-marketing.

Con una mediana de tiempo de 60,5 meses de tratamiento en el estudio clínico, los eventos cardiovasculares de Grado 3/4 incluyeron enfermedad arterial oclusiva crónica (1,4% y 1,1% de 300 mg y 400 mg dos veces al día, respectivamente), enfermedad isquémica del corazón (2,2% y 6,1% a 300 mg y 400 mg dos veces al día, respectivamente) y eventos cerebrovasculares isquémicos (1,1% y 2,2% a 300 mg y 400 mg dos veces al día respectivamente). 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 Tasigna® de acuerdo a los lineamientos estándares.

Retención de Fluidos

Formas severas de retención de fluidos como derrame pleural, edema pulmonar y derrame pericárdico fueron observados poco frecuentemente (0,1 a 1%) en estudios de Fase III en pacientes con LMC recientemente diagnosticada. Eventos similares fueron observados en reportes post-marketing. Si aparecen signos de retención severa de fluidos durante el tratamiento con nilotinib, la etiología debe ser evaluada y los pacientes deben ser tratados de acuerdo a ello.

Análisis de laboratorio y monitoreo

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 tuvieron un incremento de grado 3/4 en el colesterol; sin embargo, no hubo incrementos de grado 3/4 en el grupo de la dosis de 300 mg dos veces al día. Se recomienda determinar el perfil lipídico antes de iniciar el tratamiento con Tasigna®, evaluar a los 3 y 6 meses después de iniciar la terapia, y por lo menos anualmente a partir de entonces. Si se debe administrar un inhibidor de HMG CoA reductasa (agente que disminuye

los lípidos) consultar 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.

Glucosa sanguínea

En un estudio de Fase III en pacientes con diagnóstico reciente de LMC, 5,8% de los pacientes tratados con 400 mg de nilotinib dos veces por día tuvieron un grado de $\frac{3}{4}$ de elevación de la glucosa sanguínea. Se recomienda que los niveles de glucosa sean evaluados antes de iniciar el tratamiento con Tasigna® y monitoreado durante el tratamiento como sea indicado clínicamente. Si la evaluación resulta en una terapia garantizada, los médicos deben seguir los lineamientos locales de práctica y tratamiento

Interacciones farmacológicas

Debe evitarse la administración de Tasigna® con inhibidores potentes del CYP3A4 y con fármacos capaces de prolongar el intervalo QT, como los antiarrítmicos (ver "POSOLOGIA/DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION"). Si fuera necesario administrar un tratamiento con dichos fármacos, se recomienda suspender el tratamiento con Tasigna® (ver "Interacciones"). Si no fuera posible interrumpir momentáneamente el tratamiento con Tasigna®, se aconseja vigilar atentamente al individuo por si se prolonga el intervalo QT (ver "POSOLOGIA/DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION", "Interacciones" y "Farmacocinética").

El uso simultáneo de Tasigna® con inductores potentes del CYP3A4 probablemente reduzca la exposición al nilotinib de forma clínicamente significativa. Así pues, en los pacientes tratados con Tasigna®, 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. Tasigna® no debe administrarse con alimentos (ver "POSOLOGIA/DOSIFICACION – 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 moderado efecto en la farmacocinética de nilotinib. La administración de dosis únicas de nilotinib produjo aumentos del ABC del 35%, 35% o 19% en individuos con insuficiencia hepática leve, moderada o grave, respectivamente, con respecto al grupo comparativo de sujetos cuya función hepática era normal. La $C_{máx}$ de nilotinib prevista en el estado de equilibrio experimentó un aumento del 29%, 18% y 22%, respectivamente. En los estudios clínicos se excluyó a los pacientes con cifras de ALT o AST 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 unas 1,5 veces mayores que el límite superior del intervalo normal. El nilotinib se metaboliza principalmente en el hígado. Se recomienda cautela en los pacientes con insuficiencia hepática (ver “POSOLOGIA/DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION” – “Recomendaciones de vigilancia y ajuste de dosis”).

Lipasa sérica

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

Gastrectomía total

La biodisponibilidad de nilotinib podría estar reducida en pacientes con gastrectomía total (ver “POSOLOGIA/DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION”). Se deberá considerar un seguimiento más frecuente para estos pacientes.

Síndrome de lisis tumoral

Casos de síndrome de lisis tumoral han sido reportados en pacientes tratados con Tasigna®. Para las recomendaciones de vigilancia ver “POSOLOGIA/DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION”).

Lactosa

Las cápsulas de Tasigna® contienen lactosa y no se recomienda su uso en pacientes con trastornos hereditarios inusuales de intolerancia a la galactosa, deficiencia grave de lactasa o absorción insuficiente de glucosa o galactosa.

Interacciones

El nilotinib se metaboliza principalmente en el hígado y también es sustrato de la bomba de expulsión de fármacos, la glucoproteína P (gpP). Por consiguiente, los fármacos que afecten el CYP3A4 o la gpP pueden modificar la absorción y la eliminación ulterior del nilotinib que ha ingresado en la circulación general

Fármacos que pueden aumentar las concentraciones séricas de nilotinib

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

En individuos sanos, la biodisponibilidad de nilotinib se triplica cuando se co-administra con ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4. Por consiguiente, se debe evitar el tratamiento simultáneo con inhibidores potentes del CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, claritromicina y telitromicina, entre otros) (ver “POSOLOGIA/DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION” y “ADVERTENCIAS”). Se deben tener en cuenta opciones terapéuticas concomitantes que no inhiban o apenas inhiban el CYP3A4.

535 1



Fármacos que pueden reducir las concentraciones séricas de nilotinib

En individuos sanos un inductor del CYP3A4 (rifampicina), a razón de 600 mg diarios durante 12 días, el ABC del nilotinib disminuyó en un 80%.

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

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

En un estudio con sujetos sanos, no se observaron cambios significativos en la farmacocinética del nilotinib cuando se administró una dosis única de 400 mg de Tassigna® 10 horas después y 2 horas antes de famotidine. Por ello, cuando el uso concurrente de bloqueantes H2 es necesario, puede ser administrado aproximadamente 10 horas antes y aproximadamente 2 horas después de la dosis de Tassigna®.

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

Fármacos cuyas concentraciones sistémicas pueden alterarse debido al nilotinib

In vitro, nilotinib es identificado como un inhibidor competitivo de los citocromos CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 y UGT1A1, con los valores más bajos de K_i observados con el CYP2C9 ($K_i=0,13 \mu M$).

En pacientes con LMC, nilotinib administrado con 400 mg dos veces al día por 12 días incrementó la exposición sistémica del midazolam oral (un sustrato de CYP3A4) en 2,6 veces. Nilotinib es un inhibidor moderado de CYP3A4. Como resultado, la exposición sistémica de otros medicamentos primariamente metabolizados por CYP3A4 (por ejemplo, ciertos inhibidores de HMG-CoA reductasa) puede verse incrementada cuando se co-administra con nilotinib. Un monitoreo apropiado y ajuste de dosis puede ser necesario para medicamentos que son sustratos de CYP3A4 y que tienen un índice terapéutico estrecho (incluyendo pero no limitado a alfentanil, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanil, sirolimus y tracrolimus) cuando se co-administra con nilotinib. [104]

En individuos sanos, no se encontró que nilotinib, en concentraciones clínicamente relevantes, alterara la farmacocinética o la farmacodinámica de warfarina, un

22

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

5351



sustrato sensible al CYP2C9. Tasigna® puede ser administrada concomitantemente con warfarina sin que se incremente el efecto anticoagulante. Además, la administración de dosis únicas de nilotinib (Tasigna®) con midazolam a individuos sanos aumenta la exposición al midazolam en un 30%; sin embargo, la tasa metabólica de 1-hidroximidazolam a midazolam no fue alterada.

Antiarrítmicos y otros fármacos que pueden prolongar el intervalo QT

Debe evitarse el uso concomitante de antiarrítmicos (como amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina y sotalol) y otros fármacos capaces de prolongar el intervalo QT (entre los que se encuentran, p. ej., cloroquina, halofantrina, claritromicina, haloperidol, metadona, moxifloxacina, bepridil y pimozida), (ver "ADVERTENCIAS").

Interacciones con los alimentos

La absorción y biodisponibilidad de nilotinib aumenta si se toma con alimentos, y ello redundará en una mayor concentración sérica (ver "POSOLOGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION", "ADVERTENCIAS" y "Farmacocinética").

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

Embarazo

No existen datos adecuados sobre el uso de Tasigna® en mujeres embarazadas. Los estudios con animales no dieron indicios de teratogenicidad, sin embargo, en dosis que también eran tóxicas para la madre, se observó embriotoxicidad y fetotoxicidad. Tasigna® no debe utilizarse durante el embarazo, salvo en caso estrictamente necesario. Si se utiliza durante el embarazo, se informará a la paciente acerca de los posibles riesgos para el feto.

Mujeres en edad de procrear

Se debe aconsejar a las mujeres fértiles que utilicen un método anticonceptivo altamente eficaz durante el tratamiento con Tasigna® y por dos semanas después de terminar el tratamiento.[102]

Lactancia

No se sabe si el nilotinib pasa a la leche humana. Los estudios en animales indican que el nilotinib se excreta en la leche materna. Las mujeres no deben amamantar mientras reciban tratamiento con Tasigna®, ya que no puede descartarse que existan riesgos para el lactante.

Fecundidad

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

535 1



REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de nilotinib se basa en datos de pacientes con reciente diagnóstico de Ph+CML-CP en un estudio Fase III randomizado, abierto, comparador-controlado activo y pacientes con Ph+CML-CP resistente o intolerante y CML-AP los cuales sirven como base para las indicaciones listadas.

En pacientes con LMC Ph+ en FC recién diagnosticada

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

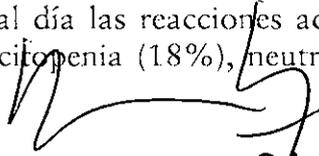
Las reacciones adversas no hematológicas reportadas con una frecuencia muy frecuente fueron exantema, prurito, cefalea, náuseas, fatiga, alopecia, mialgias y dolor abdominal superior. La mayoría de esas reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada (grado 1 ó 2). Con menor frecuencia ($\leq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

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

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

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

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


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11621
Apoderado

535 1



Las reacciones adversas bioquímicas incluyeron incremento de alanina aminotransferasa (24%), hiperbilirrubinemia (16%), incremento de aspartato aminotransferasa (12%), incremento de la lipasa (11%), incremento de bilirrubina en sangre (10%), hiperglucemia (4%), hipercolesterolemia (3%) y hipertrigliceridemia (<1%).

Ver las alteraciones de las pruebas de laboratorio de grado 3 ó 4 en la tabla 10.

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

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

Los datos que se indican a continuación reflejan la exposición a Tasigna® en 458 pacientes con LMC Ph+ en FC (n=321) o acelerada (n=137) resistentes o intolerantes al menos a 1 tratamiento anterior, incluido el tratamiento con imatinib, que participaron en un estudio multicéntrico no enmascarado en el que recibieron la dosis recomendada de 400 mg 2 veces al día.

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

En menos del 1% de los pacientes tratados con Tasigna® se produjeron derrames pleurales y pericárdicos, así como complicaciones relacionadas con la retención de líquidos. Menos del 1% de los pacientes presentaron insuficiencia cardíaca. Se notificaron hemorragias gastrointestinales y del sistema nervioso central en el 1% y en menos del 1% de los pacientes, respectivamente.

En este estudio, se registraron intervalos QTcF superiores a 500 ms en 4 pacientes (<1%). No se observaron episodios de taquicardia helicoidal, ni pasajeros ni continuos.

Las RAD hematológicas consistieron en mielosupresión: trombocitopenia (31%), neutropenia (17%) y anemia (14%). Ver las alteraciones de las pruebas de laboratorio de grado 3 ó 4 en la tabla 10.

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

Reacciones adversas notificadas con más frecuencia

La tabla 6 recoge las RAD no hematológicas (excepto las anomalías de laboratorio) comunicadas en por lo menos un 5% de pacientes en los estudios clínicos con Tasigna®. 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

535 1



adversa se basa en aplicar la siguiente convención: *muy frecuentes* ($\geq 1/10$) o *frecuentes* ($\geq 1/100$; $< 1/10$). La frecuencia anotada es la más elevada que se haya registrado en cualquier grupo tratado con Tassigna® en los 2 estudios, usando un decimal e precisión para los porcentajes.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

Tabla 9 Reacciones adversas no hematológicas notificadas con mayor frecuencia (≥5 % en cualquier grupo tratado con Tasigna)

Clase de órgano, aparato o sistema	Frecuencia	Reacción adversa	LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada Análisis de 60 meses						LMC Ph+ en fase crónica o en fase acelerada en pacientes resistentes o intolerantes Análisis de 24 meses			
			Tasigna ^a 300 mg 2 veces al día	Tasigna ^b 400 mg 2 veces al día	Imatini b 400 mg 1 vez al día	Tasigna ^a 300 mg 2 veces al día	Tasigna ^b 400 mg 2 veces al día	Imatini b 400 mg 1 vez al día	Tasigna [®] 400 mg 2 veces al día			
			TODOS LOS GRADOS (%)			GRADO 3 o 4 (%)			TODOS LOS GRADOS (%)	GRADO 3/4 (%)	LMC-FC GRADO 3/4 (%)	LMC-FA GRADO 3/4 (%)
			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
	Muy frecuente	Constipación	10	7	3	0	<1	0	12	<1	<1	0
	Muy frecuente	Diarrea	9	7	31	<1	0	3	11	2	2	<1
	Frecuente	Vómitos	6	9	19	0	1	0	10	<1	<1	

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imitzián
 Ge. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado



5351

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

Tasigna ^a	Tasigna ^b	Imatini ^b	Tasigna ^a	Tasigna ^b	Imatini ^b
300 mg 2 veces al día	400 mg 2 veces al día	400 mg 1 vez al día	300 mg 2 veces al día	400 mg 2 veces al día	400 mg 1 vez al día

Tasigna^a
400 mg
2 veces al día

TODOS LOS GRADOS (%)

GRADO 3 o 4 (%)

TODOS
LOS
GRADOS
(%)

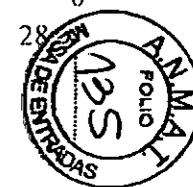
GRADO
3/4
(%)

LMC-FC
GRADO
3/4 (%)

LMC-FA
GRADO
3/4 (%)

Clase de órgano, aparato o sistema	Frecuencia	Reacción adversa	LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada						LMC Ph+ en fase crónica o en fase acelerada en pacientes resistentes o intolerantes			
			N=279 %	N=277 %	N=280 %	N=279 %	N=277 %	N=280 %	N=458 %	N=458 %	N=321 %	N=137 %
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Dolor en la parte superior del abdomen	10	9	8	1	0	<1	5	<1	<1	0
	Frecuente	Abdominalgi a	6	6	4	0	<1	0	6	<1	<1	<1
	Frecuente	Dispepsia	5	5	6	0	<1	0	3	0	0	0
Trastornos ostcomusculares y del tejido	Muy frecuente	Exantema	33	39	14	<1	3	2	28	1	2	0
	Muy frecuente	Prurito	18	16	6	<1	<1	0	24	<1	<1	0
	Muy frecuente	Alopecia	10	14	5	0	0	0	9	0	0	0
	Frecuente	Piel seca	10	12	6	0	0	0	5	0	0	0
	Frecuente	Eritema	3	6	3	0	0	0	5	<1	<1	0
Trastornos ostcomusculares y del tejido	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

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Infrizian
Ge. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Acreditado



5351

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

Tasigna®
400 mg
2 veces al día

Tasigna® 300 mg 2 veces al día	Tasigna® 400 mg 2 veces al día	Imatini b 400 mg 1 vez al día	Tasigna® 300 mg 2 veces al día	Tasigna® 400 mg 2 veces al día	Imatini b 400 mg 1 vez al día
---	---	---	---	---	---

TODOS LOS GRADOS (%)

GRADO 3 o 4 (%)

TODOS
LOS
GRADOS
(%)

GRADO
3/4
(%)

LMC-FC
GRADO
3/4 (%)

LMC-FA
GRADO
3/4 (%)

Clase de órgano, aparato o sistema conectivo	Frecuencia	Reacción adversa	TODOS LOS GRADOS (%)			GRADO 3 o 4 (%)			TODOS LOS GRADOS (%)	GRADO 3/4 (%)	LMC-FC GRADO 3/4 (%)	LMC-FA GRADO 3/4 (%)
			N=279 %	N=277 %	N=280 %	N=279 %	N=277 %	N=280 %	N=458 %	N=458 %	N=321 %	N=137 %
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	Frecuente	Espasmos musculares	9	9	30	0	<1	1	8	<1	<1	0
	Frecuente	Osteodinia	4	5	4	0	<1	<1	6	<1	<1	0
	Frecuente	Dolor en una extremidad	5	3	87	<1	<1	<1	5	<1	<1	<1
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Fatiga	12	11	13	0	<1	1	17	1	1	<1
	Frecuente	Astenia	9	5	9	<1	<1	0	6	0	0	0
	Frecuente	Edema periférico	5	7	18	<1	0	0	6	0	0	0

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imitzkan
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

[Handwritten signature]



5351



¹ también incluye el término anorexia.

Datos adicionales de los ensayos clínicos

En los pacientes de los estudios clínicos con Tasigna® se registraron las siguientes RAD en las dosis recomendadas con una frecuencia inferior al 5% (frecuente: $\geq 1/100$ y $< 1/10$; poco frecuente: $\geq 1/1000$ y $< 1/100$; los acontecimientos registrados 1 sola vez se presentan como de frecuencia desconocida). En el caso de las RAD enumeradas en el apartado "Alteraciones de las pruebas de laboratorio", también se enumeran las reacciones muy frecuentes ($\geq 1/10$) no incluidas en la tabla 9. Estas reacciones adversas se especifican según su importancia clínica y en orden decreciente de gravedad en cada categoría obtenidas de dos estudios clínicos: 1 LMC-CP Ph+ de diagnóstico reciente, análisis a los 60 meses, y 2 LMC-CP y LMC-AP Ph+ resistente o intolerante, análisis a los 24 meses

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.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas: Frecuentes: papilomas cutáneos. Frecuencia desconocida: papiloma oral, paroproteinemia.

Trastornos de la sangre y el sistema linfático: Frecuente: 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. Frecuentes: desequilibrio hidroelectrolítico (incluye hipomagnesemia, hiperpotasemia, hipopotasemia, hiponatremia, hipocalcemia, hipofosfatemia, 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 confusional, amnesia, disforia.

Trastornos del sistema nervioso: Frecuentes: mareo, neuropatía periférica, hipoestesia, parestesia. Poco frecuentes: hemorragia intracraneal, ataque isquémico, accidente isquémico transitorio, infarto cerebral, pérdida de conciencia (incluyendo síncope), migraña, temblor, trastornos de la atención, hiperestesia. Frecuencia

desconocida: accidente cerebro vascular, estenosis arterial basilar, edema cerebral, neuritis óptica, letargo, disestesia, Síndrome de pierna inquieta.

Oftalmopatías: Frecuentes: hemorragia ocular, prurito ocular, 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, tinitus.

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, coronariopatía, cianosis, soplo cardíaco. 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, esclerosis arterial obliterante, hipotensión, trombosis, estenosis arterial arterial.

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, ictericia. Frecuencia desconocida: colestasis, hepatomegalia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Frecuentes: sudores nocturnos, eccema, urticaria, hiperhidrosis, contusiones, acné, dermatitis (incluyendo alérgica y acneiforme). Poco frecuentes: exantema exfoliativo, erupciones medicamentosas,

dolor de la piel, equimosis, tumefacción facial. Frecuencia desconocida: psoriasis, eritema multiforme, eritema nudoso, úlceras cutáneas, eritrodisestesia palmo plantar, petequias, fotosensibilidad, ampollas, quistes dérmicos, hiperplasia sebácea, atrofia cutánea, cambios de color de la piel, exfoliación cutánea, hiperpigmentación cutánea, hipertrofia cutánea, hiperkeratosis.

Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo: Frecuentes: dolor torácico osteomuscular, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor osteomuscular, debilidad muscular dolor en flanco. Poco frecuentes: rigidez osteomuscular, , tumefacción articular. Frecuencia desconocida: artritis.

Trastornos renales y urinarios: Frecuentes: 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 torácicos, 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, lipoproteína colesterol (incluyendo de baja y alta densidad). Frecuentes: disminución de la hemoglobina, elevación de la amilasa sanguínea, elevación de la γ -glutamilttransferasa, elevación de la creatina-fosfoquinasa sanguínea, incremento de la fosfatasa alcalina en sangre, incremento de la insulina en sangre, disminución de peso, aumento de peso, disminución de las globulinas(. Poco frecuentes: elevación de la lactato-deshidrogenasa sanguínea, elevación de la urea sanguínea. Frecuencia desconocida: elevación de la troponina, elevación de la bilirrubina sanguínea no conjugada, elevación de la insulinemia, disminución de la insulina péptido C,), elevación de la parathormona sanguínea.

Alteraciones de las pruebas de laboratorio

En la tabla 10 se presentan las alteraciones clínicamente importantes o graves de los valores de las pruebas hematológicas o bioquímicas habituales.

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

535 1



Tabla 10: Alteraciones de las pruebas de laboratorio de grado 3 ó 4

	LMC Ph+ en FC recién diagnosticada			LMC Ph+ en pacientes resistentes o intolerantes	
	Tasigna® 300 mg 2 veces al día N=279	Tasigna® 400 mg 2 veces al día N=277	Imatinib 400 mg 1 vez al día N=280	LMC- FC N=321	LMC-FA N=137
Parámetros hematológicos					
Mielosupresión					
-Neutropenia	12%	11%	21%	31%	42%
-Trombocitopenia	10%	12%	9%	30%	42%
-Anemia	4%	5%	6%	11%	27%
Parámetros bioquímicos					
-Elevación de la creatinina	0%	0%	<2%	1%	<1%
-Elevación de la lipasa	9%	10%	4%	18%	18%
-Elevación de la ASAT	1%	3%	1%	3%	2%
-Elevación de la ALAT	4%	9%	3%	4%	4%
-Hipofosfatemia	7%	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 utilizados y redondeados para integrar para presentación en esta tabla

*parámetro no recopilado

Reacciones adversas de reportes espontáneos y casos de literatura (frecuencia desconocida) Las siguientes reacciones adversas han derivado de experiencia post-marketing con Tasigna® 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.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

535 1



Frecuencia desconocida: casos de síndrome de lisis tumoral han sido informados en pacientes tratados con Tasigna®.

“Información para profesionales médicos

El producto Tasigna® cuenta con Plan de Gestión de Riesgos cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de los pacientes, promoviendo el uso del producto de acuerdo a las recomendaciones de Novartis.”

SOBREDOSIFICACION

Se han reportado casos aislados de sobredosificación intencional con nilotinib, en los que fue ingerido un número no determinado de cápsulas de Tasigna® 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 a los Centros de toxicología:

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

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

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 120 cápsulas duras.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a menos de 30°C .

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 54.165

®Marca Registrada

Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG - Stein, Suiza.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeronic - Químico, Farmacéutico.

CDS: 24/04/2014 & 06/05/2014

tracking n°: 2014 PSB/6LC-0682-S
2014 PSB/6LC-0676-S


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzián
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado