



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-40494973-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2020-40494973-APN-DGA#ANMAT 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: CÁPSULAS DURAS / NILOTINIB 50 mg, 150 mg y 200 mg; aprobada por Certificado N° 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 N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TASIGNA / NILOTINIB, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS DURAS / NILOTINIB

50 mg, 150 mg y 200 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-70056264-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-70056195-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 54.165, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2020-40494973-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.12.02 18:49:59 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.12.02 18:50:03 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

Novartis

TASIGNA® NILOTINIB

Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada

Industria Suiza

FÓRMULA

Cada cápsula dura de 50 mg contiene:

Nilotinib50 mg
(como 55,150 mg de clorhidrato monohidratado)

Excipientes: lactosa monohidratada 39,025 mg; crospovidona 3,979 mg; poloxámero 0,796 mg; sílice coloidal anhidra 0,525 mg; estearato de magnesio 0,525 mg. *Composición de la cápsula dura:* gelatina 37,4391 mg; dióxido de titanio (E171) 0,3800 mg; óxido de hierro amarillo (E172) 0,1094 mg; óxido de hierro rojo (E172) 0,0714 mg.

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.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico; inhibidor de la proteína tirosina-quinasa. Código ATC: L01XE08.

INDICACIONES

Tasigna® está indicado para:

- Tratamiento de primera línea de pacientes adultos y pediátricos a partir de los 2 años de edad con Leucemia Mieloide Crónica Positiva para Cromosoma Filadelfia (LMC Ph+) en la Fase Crónica (FC).
- Tratamiento de pacientes adultos con Leucemia Mieloide Crónica Positiva para Cromosoma Filadelfia (LMC Ph+) en las Fases Crónica (FC) y Acelerada (FA),

en caso de resistencia o alta toxicidad bajo tratamiento previo incluyendo imatinib.

- Tratamiento de pacientes pediátricos a partir de los 2 años de edad con Leucemia Mieloide Crónica, Cromosoma Filadelfia Positivo (LMC Ph+) en la Fase Crónica (FC) con resistencia o intolerancia a tratamientos previos incluyendo imatinib.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / 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 fija con gran afinidad al dominio de unión del ATP, de tal manera que produce una potente inhibición de la BCR-ABL normal y mantiene su actividad contra 32 de 33 formas mutadas de BCR-ABL que son resistentes a imatinib. Como consecuencia de esta actividad bioquímica, nilotinib inhibe selectivamente la proliferación e induce la apoptosis de líneas celulares dependientes de la oncoproteína BCR-ABL y en células leucémicas primarias Ph+ de pacientes con LMC. En modelos murinos de LMC, la monoterapia con nilotinib por vía oral, reduce la carga tumoral y prolonga la sobrevida.

Farmacodinamia (FD)

Tasigna® tiene efectos escasos o nulos frente a la mayoría de las quinasas analizadas, incluida la SRC, excepto por el Factor de Crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), KIT, Receptor del Factor tipo 1 estimulante de colonias (CSF-1R), Receptor del dominio de discoidina (DDR) y Kinasa del receptor de efrina, a las que inhibe en el intervalo de concentraciones que normalmente se alcanzan tras la administración oral de las dosis terapéuticas recomendadas para el tratamiento de la LMC (ver “Tabla 1”).

Tabla 1 Perfil quinásico de nilotinib (fosforilación CI₅₀ nM)

BCR-ABL	PDGFR	KIT
20	69	210

Farmacocinética

Absorción

Las concentraciones máximas de nilotinib se alcanzan 3 horas después de la administración oral. La absorción de nilotinib tras la administración oral es de 30% aproximadamente. La biodisponibilidad absoluta de nilotinib no ha sido determinada. En comparación con una solución bebible (pH = 1,2 - 1,3), la biodisponibilidad relativa de nilotinib en cápsulas es del 50% aproximadamente. Cuando Tasigna® se administra con alimentos a voluntarios sanos, la Concentración Plasmática Máxima (C_{máx}) y el Área Bajo la Curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo (ABC) de nilotinib aumentan en un 112% y un 82%, respectivamente, en comparación con la administración en ayunas. La administración de Tasigna® 30 minutos o 2 horas después de una comida aumentó la biodisponibilidad de nilotinib en un 29% y 15%, respectivamente (ver “Posología/Dosificación – Modo de Administración”, “Precauciones” e “Interacciones”). La absorción de nilotinib (biodisponibilidad relativa) puede

disminuir alrededor de un 48% en pacientes con gastrectomía total y un 22% en pacientes con gastrectomía parcial. “Precauciones”

Distribución

El cociente sangre/plasma de nilotinib es de 0,68. Los experimentos *in vitro* indican que el grado de unión a proteínas plasmáticas es del 98%.

Biotransformación/Metabolismo

Las principales vías metabólicas identificadas en sujetos sanos son la oxidación y la hidroxilación. Nilotinib es el principal componente circulante en el suero, metabolizado principalmente por el CYP3A4. Ninguno de los metabolitos contribuye en grado significativo a la actividad farmacológica de nilotinib.

Eliminación

Tras la administración a sujetos sanos de una dosis única de nilotinib radiomarcado, más del 90% de la dosis se eliminó en un plazo de 7 días, principalmente en las heces. El 69% de la dosis corresponde al fármaco inalterado.

La vida media de eliminación aparente, estimada a partir de la farmacocinética tras dosis múltiples administradas a diario, fue de 17 horas aproximadamente. La farmacocinética de nilotinib presentó una variabilidad interindividual entre moderada y grande (%CV: 33% - 43%).

Linealidad o no linealidad

La exposición a nilotinib en el estado de equilibrio depende de la dosis, pero a partir de 400 mg 1 vez al día, la exposición sistémica aumenta de forma menos proporcional a la dosis. En el estado de equilibrio, la exposición sistémica diaria a nilotinib con la pauta posológica de 400 mg 2 veces al día fue un 35% mayor que con la de 800 mg 1 vez al día. La exposición sistémica (ABC) a nilotinib en el estado de equilibrio con dosis de 400 mg 2 veces al día fue aproximadamente un 13,4 % mayor que con 300 mg 2 veces al día. Las concentraciones mínima y máxima medias de nilotinib a lo largo de 12 meses fueron, respectivamente, alrededor de un 15,7% y un 14,8% mayores con 400 mg 2 veces al día que con 300 mg 2 veces al día. No se observó un incremento significativo de la exposición a nilotinib cuando se aumentó la dosis de 400 mg 2 veces al día a 600 mg 2 veces al día.

El estado estacionario se alcanzó esencialmente hacia el día 8. Entre la primera dosis y el estado de equilibrio, la exposición sistémica a nilotinib aumentó aproximadamente al doble con la administración de 400 mg una vez al día, y unas 3,8 veces con la administración de 400 mg dos veces al día.

Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia

Se ha comprobado que una dosis única de 400 mg de nilotinib administrada dispersando el contenido de dos cápsulas de 200 mg en una cucharadita de puré de manzana es bioequivalente a una dosis única administrada en forma de dos cápsulas intactas de 200 mg.

Población pediátrica

Después de la administración de 230 mg/m² de nilotinib dos veces al día (redondeada a la dosis de 50 mg más próxima, pero sin superar los 400 mg en una sola administración) a pacientes pediátricos, se observó que la exposición y la depuración de nilotinib en el equilibrio son semejantes (diferencias máximas del doble) a las observadas en los pacientes adultos tratados con 400 mg dos veces al día. La exposición farmacocinética a nilotinib después de la administración de dosis únicas

o repetidas fue semejante en los pacientes pediátricos de 2 a <10 años y en los de ≥ 10 a < 18 años.

Estudios Clínicos

Pacientes con LMC Ph+ FC de reciente diagnóstico

Se llevó a cabo un estudio de Fase III, aleatorizado, multicéntrico y sin enmascaramiento 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, se los estratificó en el momento del diagnóstico en función de la puntuación de riesgo de Sokal.

La evaluación de la eficacia se basó en los resultados de 846 pacientes (283 pacientes tratados con 400 mg de imatinib 1 vez al día, 282 pacientes tratados con 300 mg de nilotinib 2 veces al día, y 281 pacientes tratados con 400 mg de nilotinib 2 veces al día).

Los 3 grupos estaban bien equilibrados con respecto a las características iniciales. 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 principal de los datos se efectuó cuando los 846 pacientes completaron 12 meses de tratamiento (si no lo habían abandonado antes). Los análisis de datos posteriores reflejan el momento en que los pacientes completaron 24, 36, 48 y 60 meses de tratamiento (o si lo abandonaron antes). La mediana de duración del tratamiento fue de alrededor de 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 593 mg/día en el tratado con 300 mg de nilotinib 2 veces al día, y de 773 mg/día en el tratado con 400 mg de nilotinib 2 veces al día. Este estudio sigue en curso.

Respuesta Molecular Mayor (RMM)

La variable de eficacia primaria fue la RMM al cabo de 12 meses después de comenzar la medicación de estudio. La RMM se definió como un cociente BCR-ABL/ABL $\leq 0,1\%$ según la escala internacional, determinado mediante reacción en cadena de polimerasa cuantitativa en tiempo real (RQ-PCR), que corresponde a una reducción del transcripto BCR-ABL igual o superior a 3 en escala logarítmica con respecto al valor inicial normalizado.

La variable principal de valoración de la eficacia, es decir, la tasa de RMM al cabo de 12 meses, fue significativamente mayor en el grupo tratado con 300 mg de nilotinib 2 veces al día que en el tratado con 400 mg de imatinib 1 vez al día (44,3% frente a 22,3%, $p < 0,0001$). La tasa de RMM al cabo de 12 meses también fue mayor, en grado estadísticamente significativo, en el grupo tratado con 400 mg de nilotinib 2 veces al día que en el tratado con 400 mg de imatinib 1 vez al día (42,7% frente a 22,3%, $p < 0,0001$) (ver "Tabla 2").

En el grupo tratado con la dosis recomendada de 300 mg de nilotinib 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 400 mg de nilotinib 2 veces al día, las tasas de RMM al cabo de 3, 6, 9 y 12 meses fueron del 5,0%, 29,5%, 38,1% y 42,7%, respectivamente. En el grupo tratado con la dosis de 400 mg de imatinib 1 vez al día, las tasas de RMM al cabo de 3, 6, 9 y 12 meses fueron del 0,7%, 12,0%, 18,0% y 22,3%, respectivamente.

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

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 IC del 95% para respuesta	125 (44,3) ¹ [38,4 ; 50,3]	120 (42,7) ¹ [36,8 ; 48,7]	63 (22,3) [17,6 ; 27,6]
RMM a 24 meses IC del 95% para respuesta	174 (61,7) ¹ [55,8 ; 67,4]	166(59,1) ¹ [53,1 ; 64,9]	106 (37,5) [31,8 ; 43,4]
RMM a 36 meses IC del 95% para respuesta ²	165 (58,5) ¹ [52,5 ; 64,3]	161(57,3) ¹ [51,3 ; 63,2]	109 (38,5) [32,8 ; 44,5]
RMM a 48 meses IC del 95% para respuesta ³	169 (59,9) ¹ [54,0 ; 65,7]	155 (55,2) [49,1 ; 61,1]	124(43,8) [38,0 ; 49,8]
RMM a 60 meses IC del 95% para respuesta ⁴	177 (62,8) {56,8 ; 68,4}	172 (61,2) [55,2 ; 66,9]	139 (49,1) [43,2 ; 55,1]

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

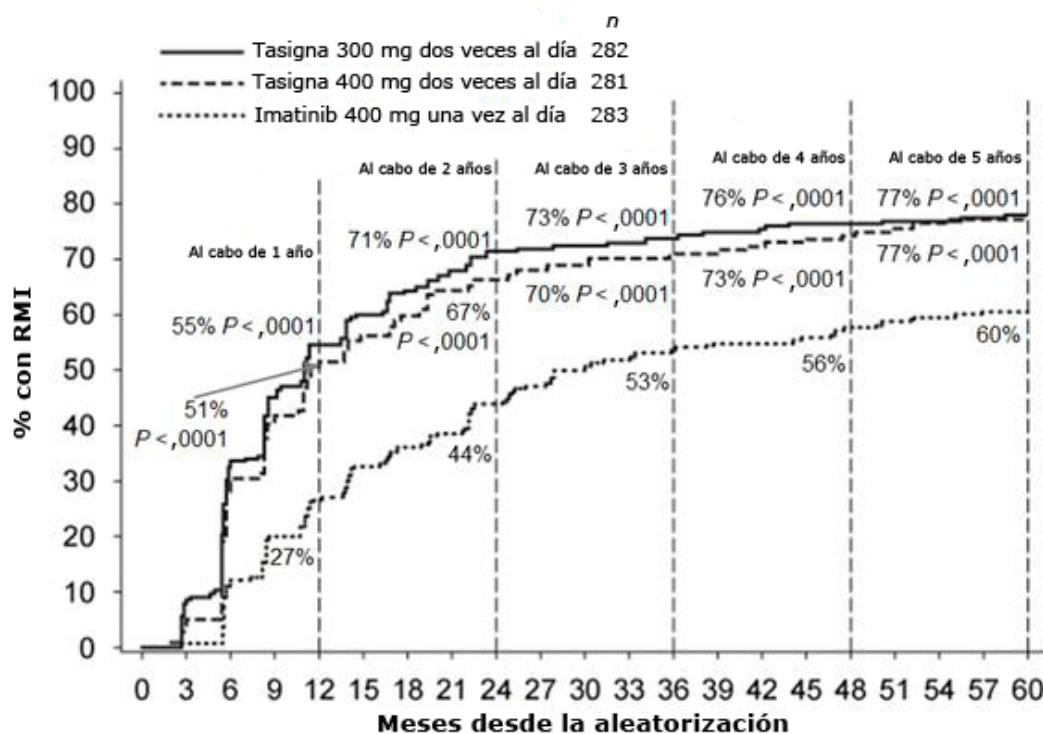
² Sólo pacientes que estuvieron en RMM en un momento específico son incluidos como respondedores para ese momento. Un total de 199 (35,2%) de todos los pacientes no fueron evaluados para RMM a 36 meses (87 en el grupo nilotinib 300 y 112 en el grupo imatinib) debido a evaluaciones PCR (n=17) faltantes/no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



Cualquiera que fuera el grupo de riesgo Sokal, todos los grupos tratados con nilotinib se mantuvieron por encima de las del grupo que recibió imatinib.

En un análisis retrospectivo, el 91 % (234/258) de los pacientes que recibieron 300 mg de nilotinib dos veces al día alcanzaron cifras de BCR-ABL $\leq 10\%$ al cabo de 3 meses de tratamiento en comparación con el 67 % (176/264) de los pacientes que recibieron 400 mg de imatinib una vez al día. Los pacientes con cifras de BCR-ABL $\leq 10\%$ al cabo de 3 meses de tratamiento muestran una supervivencia general más elevada al cabo de 60 meses en comparación con los pacientes que no alcanzaron dicha cifra de respuesta molecular (el 97 % frente al. 82 % respectivamente [p = 0,0116]).

En función de los análisis de Kaplan-Meier del tiempo transcurrido hasta la primera RMM en la totalidad de los pacientes, la probabilidad de alcanzar la RMM en los diferentes momentos analizados fue mayor en los 2 grupos tratados con nilotinib que en el tratado con imatinib (comparación entre 300 mg de nilotinib dos veces al día e imatinib: Cociente de Riesgos Instantáneos [CRI] = 2,20 y valor de $p < 0,0001$ en la prueba del orden logarítmico estratificada; comparación entre 400 mg de nilotinib dos veces al día e imatinib: CRI = 1,88 y valor de $p < 0,0001$ en la prueba del orden logarítmico estratificada).

La Tabla 3 recoge los porcentajes de pacientes con una respuesta molecular de $\leq 0,01\%$ y $\leq 0,0032\%$ según la Escala Internacional (EI) en los diversos tiempos analizados; en las Figuras 2 y 3 se muestra el porcentaje de pacientes con una respuesta molecular de $\leq 0,01\%$ y $\leq 0,0032\%$ según la EI corresponden, respectivamente, a una reducción ≥ 4 y $\geq 4,5$, en escala logarítmica, de los transcritos BCR-ABL con respecto a un valor inicial normalizado.

Tabla 3 Porcentajes de pacientes con una respuesta molecular de $\leq 0,01\%$ (reducción de 4 en escala logarítmica y de $\leq 0,0032\%$ (reducción de 4,5 en escala logarítmica)

	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 (%)	
	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$
Al cabo de 12 meses	11,7	4,3	8,5	4,6	3,9	0,4
Al cabo de 24 meses	24,5	12,4	22,1	7,8	10,2	2,8
Al cabo de 36 meses	29,4	13,8	23,8	12,1	14,1	8,1
Al cabo de 48 meses	33,0	16,3	29,9	17,1	19,8	10,2
Al cabo de 60 meses	47,9	32,3	43,4	29,5	31,1	19,8

Figura 2 Incidencia acumulada de respuesta molecular de $\leq 0,01\%$ (reducción de 4 en escala logarítmica)

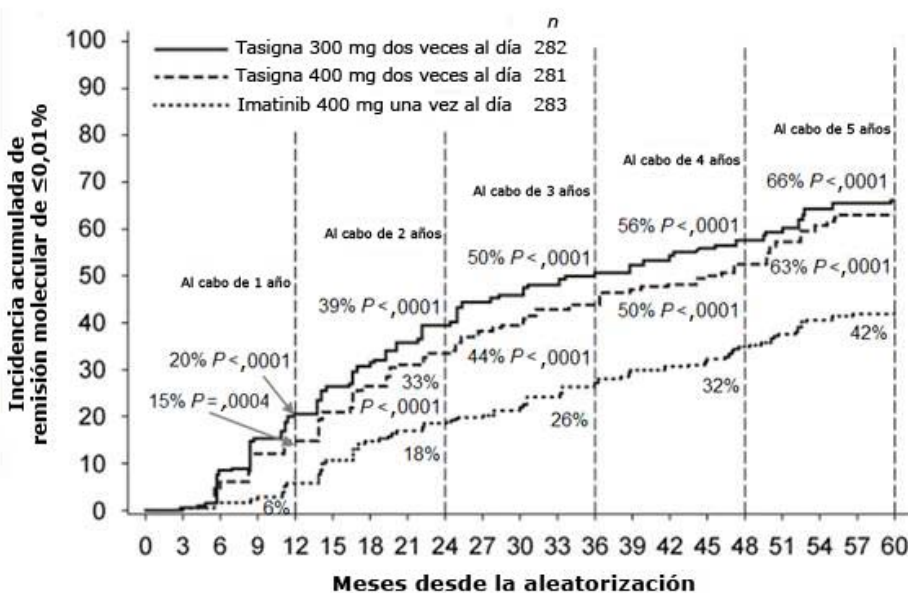
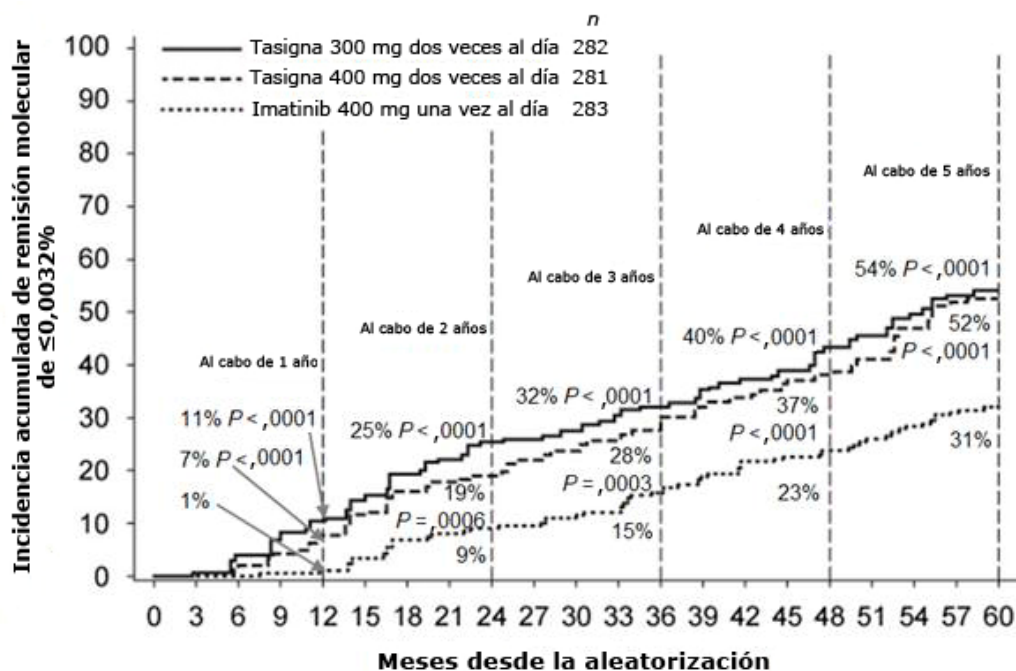


Figura 3 Incidencia acumulativa de respuesta molecular de $\leq 0,0032\%$ (reducción 4,5 en escala logarítmica)



Duración de la RMM

Según las estimaciones de Kaplan-Meier de la duración de la primera RMM, los porcentajes de pacientes que mantenían la respuesta al cabo de 60 meses entre los que habían alcanzado la RMM fueron del 93,4% (IC del 95%: 89,9%;96,9%) en el grupo tratado con 300 mg de nilotinib 2 veces al día; del 92,0% (IC del 95%: 88,2%; 95,8%) en el grupo tratado con 400 mg de nilotinib 2 veces al día y del 89,1% (IC del 95%: 84,2%; 94,0%) en el grupo que recibía 400 mg de imatinib 1 vez al día.

Respuesta Citogenética Completa (RCC)

La RCC se definió como un 0% de metafases Ph+ en la médula ósea tras la evaluación de un mínimo de 20 metafases. La tasa de RCC a 12 meses (se incluye como pacientes que respondían a los que lograron la RCC al cabo de 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 al cabo de 24 meses (se incluye como pacientes que respondían a los que lograron la RCC al cabo de 24 meses o antes) fue estadísticamente superior en ambos grupos tratados con nilotinib (300 mg 2 veces al día y 400 mg dos veces al día) que en el grupo tratado con 400 mg de imatinib 1 vez al día.

Tabla 4 Tasa de RCC

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

Según las estimaciones de Kaplan-Meier, los porcentajes de pacientes que mantenían la respuesta al cabo de 60 meses entre los que habían alcanzado la respuesta citogenética completa (RCC) fueron del 99,1% (IC del 95%: 97,9%; 100%) en el grupo tratado con 300 mg de nilotinib 2 veces al día, del 98,7% (IC del 95%: 97,1%; 100%) en el grupo tratado con 400 mg de nilotinib 2 veces al día y del 97,0% (IC del 95,0: 94.7%; 99,4%) en el grupo que recibía 400 mg de imatinib 1 vez al día.

Progresión a Fase Acelerada o Crisis Blástica (FA/CB) durante el tratamiento

La progresión a FA/CB durante el tratamiento se define como el tiempo transcurrido desde la fecha de aleatorización hasta la primera progresión documentada de la enfermedad a FA/CB o a muerte debida a la 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 sin progresión a fase acelerada o crisis blástica a los 60 meses fueron del 99,3 %, 98,7 % y 95,2 %, respectivamente (comparación entre 300 mg de nilotinib dos veces al día e imatinib: CRI=0,1599 y valor de *p*=0,059 en la prueba del orden logarítmico estratificada; comparación entre 400 mg de nilotinib 2 veces al día e imatinib: CRI=0,2457 y el valor de *p*=0,0185 de la prueba del orden logarítmico estratificada). No se notificaron nuevos eventos de progresión a FA/BC durante el tratamiento desde el análisis realizado al cabo de 2 años de análisis.

Si se incluye la evolución clonal como criterio de progresión, en la fecha de cierre del estudio, 25 pacientes habían progresado a FA/CB durante el tratamiento (3 en el grupo tratado con nilotinib 300 mg 2 veces al día, 5 en el grupo tratado con nilotinib 400 mg 2 veces al día y 17 en el grupo tratado con imatinib 400 mg 1 vez al día). Las tasas estimadas de pacientes sin progresión a FA/CB incluida la evolución clonal, al cabo de 60 meses fueron 98,7%, 97,9% y 93,2%, respectivamente (comparación entre 300 mg de nilotinib 2 veces al día e imatinib: CRI=0,1626 y $p=0,0009$ en la prueba del orden logarítmico estratificada; comparación entre 400 mg de nilotinib 2 veces al día e imatinib: CRI=0,2848 y el valor de $p=0,0085$ en la prueba del orden logarítmico estratificada).

Sobrevida Global (SG)

En total fallecieron 50 pacientes durante el tratamiento o el seguimiento posterior a la retirada de éste (18 en el grupo que recibió nilotinib 300 mg 2 veces al día, 10 en el grupo que recibió nilotinib 400 mg 2 veces al día y 22 en el grupo que recibió imatinib 400 mg 1 vez al día). Veintiséis (26) de estas 50 muertes guardaban relación con la LMC (6 en el grupo que recibió nilotinib 300 mg 2 veces al día, 4 en el grupo 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 al cabo de 60 meses fueron del 93,7%, 96,2% y 91,7%, respectivamente (comparación entre 300 mg de nilotinib dos veces al día e imatinib: CRI=0,8026 y el valor de $p=0,4881$ en la prueba del orden logarítmico estratificada; comparación entre 400 mg de nilotinib 2 veces al día e imatinib: CRI=0,4395 y el valor $p=0,0266$ en la prueba del orden logarítmico estratificada). Si se consideran como eventos solo las muertes relacionadas con la LMC, las tasas estimadas de SG al cabo de 60 meses fueron del 97,7%, 98,5% y 93,8%, respectivamente (comparación entre 300 mg de nilotinib 2 veces al día e imatinib: CRI=0,3673 y el valor de $p=0,0292$ en la prueba del orden logarítmico estratificada; comparación entre 400 mg de nilotinib dos veces al día e imatinib: CRI=0,2411 y el valor de $p=0,0057$ en la prueba del orden logarítmico estratificada).

Sustitución por el tratamiento con Tasigna® en pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica que no han logrado una repuesta molecular mayor o igual a una reducción de 4,5 en escala logarítmica con un tratamiento con imatinib.

Se llevó a cabo un estudio aleatorizado de fase III, sin enmascaramiento y multicéntrico en 207 pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica que habían recibido imatinib durante 2 años como mínimo, sin que se hiciera un ajuste definitivo de la dosis de imatinib durante 6 meses ni se observara una toxicidad significativa en los 3 primeros meses desde su ingreso al estudio. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 al grupo de Tasigna® (400 mg, dos veces al día; $n=104$) o al grupo de continuación con imatinib en dosis idénticas a las que estaban recibiendo antes de la aleatorización (400 o 600 mg una vez al día; $n=103$). La aleatorización fue estratificada según la duración del tratamiento anterior con imatinib y la duración del uso previo de interferón. La duración mediana del tratamiento (desde el primer día de tratamiento hasta el último día del tratamiento aleatorizado) a la fecha de cierre de la base de datos era de 47,2 meses en el grupo de Tasigna® y de 37,0 y 26,7 meses en las cohortes del grupo de imatinib que recibieron 400 y 600 mg, respectivamente.

Ambos grupos de tratamiento estaban balanceados en cuanto a las características demográficas e iniciales (como la concentración de transcritos BCR-ABL en el momento del ingreso al estudio). La mediana de edad era de 46 años en el grupo de Tasigna® y de 52 años en el de imatinib; el 13,5% y el 13,6% de los pacientes tenían

≥65 años en los grupos de Tasigna® y de imatinib, respectivamente. Los varones superaban en número a las mujeres (constituían el 68,3% en el grupo de Tasigna® y el 63,1% en el grupo del imatinib). Más del 80% de los pacientes eran caucásicos. Hasta el momento del cierre de la base de datos, la mediana de la intensidad de la dosis era de 775,7 mg/d en el grupo de Tasigna® y de 400 y 600 mg/d en las dos cohortes de dosis del grupo de imatinib, respectivamente.

El criterio de valoración principal del estudio fue la mejor tasa acumulada de Respuesta Molecular Completa (RMC) confirmada durante el primer año del tratamiento en el estudio con Tasigna® o imatinib. La tasa de mejor RMC acumulativa confirmada durante los primeros 12 meses fue de 12,5% con Tasigna® y de 5,8% con imatinib. El criterio de valoración principal no llegó a tener significación estadística en los primeros 12 meses ($p=0,1083$), con una oportunidad relativa (OR, odds ratio) de 2,096 a favor de Tasigna®.

El seguimiento a largo plazo del criterio de valoración principal a los 48 meses fue un criterio secundario. Los análisis realizados para evaluar el logro de distintos grados de respuesta molecular alcanzados hasta el cambio de tratamiento en los pacientes que no presentaban la correspondiente respuesta al inicio indicaron que la sustitución de imatinib por Tasigna® se asociaba a un aumento clínicamente significativo del número de pacientes que lograban una RMM, RM4.5 y RMC a los 48 meses de la aleatorización (ver “Tabla 5”).

Tabla 5 - Tasa de mejor respuesta molecular acumulada hasta el cambio de tratamiento según el estado inicial de respuesta molecular

	Tasigna® N=104 n (%)	Imatinib N=103 n (%)
N.º de pacientes con RMM al inicio	79 (76,0)	74 (71,8)
N.º de pacientes sin RMM al inicio	24 (23,1)	28 (27,2)
RMM al cabo de 12 meses	18 (75,0)	10 (35,7)
RMM al cabo de 24 meses	20 (83,3)	14 (50,0)
RMM al cabo de 36 meses	21 (87,5)	15 (53,6)
RMM al cabo de 48 meses	21 (87,5)	15 (53,6)
RM4.5 al cabo de 48 meses	8 (33,3)	1 (3,6)
RMC al cabo de 48 meses	7 (29,2)	1 (3,6)
Número de pacientes con RM4.5 al inicio	5 (4,8)	6 (5,8)
Número de pacientes sin RM4.5 al inicio	98 (94,2)	96 (93,2)
RM4.5 al cabo de 12 meses	32 (32,7)	13 (13,5)
RM4.5 al cabo de 24 meses	42 (42,9)	20 (20,8)
RM4.5 al cabo de 36 meses	46 (46,9)	25 (26,0)
RM4.5 al cabo de 48 meses	51 (52,0)	27 (28,1)
RMC al cabo de 48 meses	44 (44,9)	18 (18,8)
Número de pacientes con RMC al inicio	2 (1,9)	2 (1,9)
Número de pacientes sin RMC al inicio	101 (97,1)	100 (97,1)
RMC al cabo de 12 meses	21 (20,8)	10 (10,0)
RMC al cabo de 24 meses	33 (32,7)	18 (18,0)
RMC al cabo de 36 meses	41 (40,6)	20 (20,0)
RMC al cabo de 48 meses	45 (44,6)	20 (20,0)

LMC Ph⁺ en pacientes resistentes o intolerantes

Se llevó a cabo un estudio de Fase II, multicéntrico y sin enmascaramiento, para determinar la eficacia de Tasigna® (400 mg 2 veces al día) en pacientes adultos con diagnóstico de LMC con resistencia o intolerancia al imatinib, en grupos terapéuticos separados para los casos cuya leucemia estaba en fase crónica o fase acelerada. Los datos de eficacia se basan en 321 pacientes en fase crónica y 137 pacientes en fase acelerada que participaron de este estudio. La duración mediana del tratamiento fue de 561 días y de 264 días, respectivamente (ver “Tabla 6”). Tasigna® se administró sin interrupción (2 veces al día, 2 horas después de la comida y sin alimentos adicionales durante 1 hora como mínimo), salvo que se apreciaran signos de respuesta insuficientes o de progresión de la enfermedad. Se permitió el aumento la dosis hasta 600 mg 2 veces al día.

Tabla 6 Duración de la exposición con Tasigna®

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

Por “Resistencia a Imatinib” se entendía que el paciente no presentó respuesta hematológica completa (al cabo de 3 meses), respuesta citogenética (al cabo de 6 meses), Respuesta Citogenética Mayor (RCM) (al cabo de 12 meses) o que, tras una respuesta citogenética o hematológica previa, la leucemia progresó. La “Intolerancia a Imatinib” comprendía a los pacientes que abandonaron el tratamiento con imatinib por problemas de toxicidad y no presentaban una respuesta citogenética importante a su ingreso en el estudio.

En general, el 73% de los pacientes presentaron resistencia a imatinib y el 27% presentaron intolerancia a ese fármaco. La mayoría de los pacientes padecían LMC desde hacía tiempo y habían recibido importantes tratamientos previos con otros antineoplásicos como imatinib, hidroxiurea o interferón, y algunos incluso habían recibido con éxito un trasplante de células madre (ver “Tabla 7”). La mediana de la mayor dosis previa de imatinib había sido de 600 mg/día en los pacientes en Fase Crónica (FC) y en Fase Acelerada (FA), la mayor dosis previa de imatinib había sido ≥ 600 mg/día en el 74% de los pacientes, y un 40% de ellos habían recibido dosis de imatinib ≥ 800 mg/día.

Tabla 7 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 de órganos previo	7%	8%

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

En los pacientes en FC, la variable principal de valoración de la eficacia fue la Respuesta Citogenética Mayor (RCM), definida como la eliminación (Respuesta Citogenética Completa, RCC) o la reducción significativa, hasta <35% (Respuesta Citogenética Parcial, RCP), de las metafases Ph+ en las células hematopoyéticas Ph+. En la población de pacientes en fase crónica se evaluó la Respuesta Hematológica Completa (RHC) como variable de valoración secundaria. En los pacientes en fase acelerada, la variable principal de valoración de la eficacia fue la Respuesta Hematológica (RH) global confirmada, definida como una «respuesta hematológica completa, como la ausencia de signos de leucemia o como el retorno a la fase crónica».

Fase crónica: En los 321 pacientes en fase crónica, la tasa de RCM fue del 59%. La mayoría de los pacientes que respondieron lograron una RCM rápidamente, en un máximo de 3 meses (mediana de 2,8 meses) desde el inicio del tratamiento con Tasigna® y éstos fueron sostenidos. La tasa de RCC fue del 44%. La mediana del tiempo transcurrido hasta alcanzar la RCC fue algo superior a 3 meses (3,3 meses). Entre los pacientes que alcanzaron la RCM, el 77% (IC del 95%: 71%; 84%) la mantenían al cabo de 24 meses. No se alcanzó la duración mediana de la RCM. Entre los pacientes que lograron la RCC, el 84% (IC del 95%: 77%; 91%) la mantenían al cabo de 24 meses. No se alcanzó la duración mediana de la RCC. Los pacientes con RHC al inicio alcanzaron la RCM más rápidamente (en 1,4 meses frente a 2,8 meses). De los pacientes en fase crónica sin RHC al inicio, el 76% alcanzó la RHC y la mediana del tiempo transcurrido hasta lograrla fue 1 mes, sin que se alcanzase la duración mediana de duración de dicha RHC.

En los pacientes con LMC en fase crónica, la tasa estimada de supervivencia general al cabo de 24 meses fue del 87%.

Fase acelerada: En los 137 pacientes en fase acelerada, la tasa global de RH confirmada fue del 55%. La mayoría de los que respondieron al tratamiento lograron una RH temprana con Tasigna® (mediana de 1 mes) y continua (la duración

mediana de la RH confirmada fue de 21,5 meses). Entre los pacientes que alcanzaron la RH, el 49% (IC del 95%: 35%; 62%) la mantenía al cabo de 24 meses. La tasa de RCM fue del 32% y la mediana del tiempo transcurrido hasta la respuesta fue de 2,8 meses. Entre los pacientes que lograron la RCM, el 66% (IC del 95%: 50%; 82%) la mantenía al cabo de 24 meses. No se alcanzó la duración mediana de la RCM. En la Tabla 8 se presentan las tasas de respuesta en ambos grupos terapéuticos.

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

Tabla 8 Tasa de 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 del 95 %)	-	-	-	56 (35-75)	55 (45-65)	55 (47-64)
Completa						
Sin Signos de leucemia (SSL)	90 (79-97)	72 (64-79)	76 ¹ (70-82)	37	30	31
Retorno a la fase crónica	-	-	-	15	11	12
	-	-	-	4	14	12
Respuesta citogenética (%)						
Importante (IC del 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.

¹ 114 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 a imatinib.

En el estudio de Fase II también se incluyeron grupos terapéuticos separados a fin de estudiar Tasigna® en pacientes en fase crónica o acelerada que hubiesen recibido previamente múltiples tratamientos con algún inhibidor de tirosina-quinazas, además del imatinib. De esos 36 pacientes, 30 (el 83%) presentaban resistencia al tratamiento. En 22 pacientes en fase crónica en los que se evaluó la eficacia, Tasigna® indujo una tasa de RCM del 32% y una tasa de RHC del 50%. En 11 pacientes en fase acelerada en los que se evaluó la eficacia, el tratamiento indujo una tasa de RH general del 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 en el 54% de los pacientes con LMC en fase acelerada en los que se investigó la presencia de mutaciones. Tasigna® fue eficaz en pacientes que presentaban diversos tipos de mutaciones de BCR-ABL asociadas a resistencia al imatinib, excepto la T315I.

Discontinuación del tratamiento en pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada que lograron una respuesta molecular pronunciada y sostenida

En un estudio sin enmascaramiento, multicéntrico y de un sólo grupo, 215 pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica que recibieron un tratamiento de primera línea con Tasigna® durante ≥2 años y logrado una RM4.5 (según los resultados del ensayo MRDx™ de MolecularMD para la detección de BCR-ABL) fueron seleccionados para seguir recibiendo Tasigna® durante 52 semanas adicionales (fase de consolidación con Tasigna®). De esos 215 pacientes, 190 (88,4%) ingresaron en la fase de «Remisión Libre de Tratamiento» (RLT) tras lograr una respuesta molecular

pronunciada y sostenida durante la fase de consolidación, definida por los siguientes criterios:

- Las últimas 4 determinaciones trimestrales (efectuadas cada 12 semanas) indicaban por lo menos una RM4 (BCR-ABL / ABL $\leq 0,01\%$ según la EI), mantenida durante un año.
- La última determinación indicaba una RM4.5 (BCR-ABL / ABL $\leq 0,0032\%$ según la EI).
- No más de dos determinaciones con valor entre RM4 y RM4.5 ($0,0032\%$ según la EI $< \text{BCR-ABL / ABL} \leq 0,01\%$ según la EI).

La mediana de edad del grupo de pacientes que ingresaron en la fase de RLT era de 55 años. El porcentaje de pacientes de sexo femeninos era de 49,5%, y el 21,1% de los pacientes tenían ≥ 65 años. La mediana de la intensidad real de la dosis durante la fase de consolidación con Tasigna® de 52 semanas fue de 600,0 mg/d.

Las cifras de BCR-ABL se monitorearon cada 4 semanas durante las primeras 48 semanas de la fase de RLT. Si se perdía la RM4.0 el monitoreo se hacía cada 2 semanas. El monitoreo quincenal dejaba de realizarse en las siguientes circunstancias:

- Cuando la pérdida de la RMM exigía que el paciente reanudase el tratamiento con Tasigna®.
- Cuando las cifras de BCR-ABL volvían a estar entre RM4.0 y RM4.5.
- Cuando las cifras de BCR-ABL eran siempre inferiores a la RMM durante 4 determinaciones consecutivas (8 semanas desde la pérdida inicial de la RM4.0).

Cualquier paciente con pérdida de la RMM durante la fase de RLT debía reanudar el tratamiento con Tasigna® en dosis de 300 mg dos veces al día, o a una dosis menor de 400 mg una vez al día en caso de intolerancia, en las 5 semanas siguientes a la fecha de recolección de la muestra de sangre que demostrara la pérdida de la RMM. Los pacientes que debieron reanudar el tratamiento con Tasigna® fueron monitoreados para niveles de BCR-ABL cada 4 semanas durante las primeras 24 semanas y luego cada 12 semanas si volvían a alcanzar una RMM.

El criterio de valoración primario fue el porcentaje de pacientes que presentaban una RMM a las 48 semanas de haber ingresado en la fase de RLT (si un paciente necesitaba reanudar el tratamiento se consideraba no respondedor). De los 190 pacientes que ingresaron en la fase RLT, 98 (51,6% [IC del 95%: 44,2; 58,9]) presentaron una RMM en dicha fase al cabo de 48 semanas.

Ochenta y ocho pacientes (46,3%) abandonaron la fase RLT debido a la pérdida de la RMM y 1 (0,5%), 1 (0,5%) y 3 pacientes (1,6%) lo hicieron por otros motivos (muerte de causa desconocida, decisión del médico y decisión del propio paciente, respectivamente). De los 88 pacientes que se retiraron de la fase RLT debido a la pérdida de la RMM, 86 reanudaron el tratamiento con Tasigna® y 2 abandonaron definitivamente el estudio.

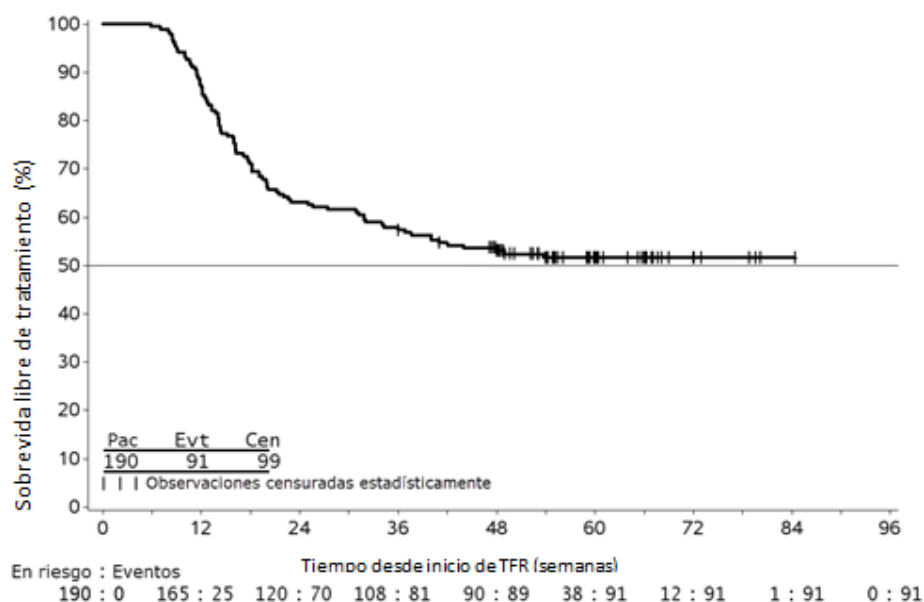
De los 86 pacientes que reanudaron el tratamiento debido a la pérdida de la RMM en la fase RLT, 85 (98,8%) recuperaron la RMM (un paciente abandonó definitivamente el estudio por decisión propia) y 76 (88,4%) habían recuperado la RM4.5 en el momento del cierre de la base de datos.

La estimación de Kaplan-Meier (KM) del tiempo mediano que debía transcurrir para recuperar la RMM o la RM4.5 con Tasigna® era de 7,9 semanas (IC del 95%: 5,1; 8,0) y 13,1 semanas (IC del 95%: 12,3; 15,7), respectivamente. La tasa de RMM estimada por el método de KM a 24 semanas de la reanudación era de 98,8% (IC

del 95%: 94,2; 99,9). La tasa de RM4.5 estimada por el método de KM a 24 semanas de la reanudación era de 90,9% (IC del 95%: 83,2; 96,0).

De los 190 pacientes en fase RLT, 99 (52,1%) no presentaron ningún evento durante el período de Sobrevida Libre de Tratamiento (SLT) hasta la fecha de cierre de 48 meses y fueron censurados en el momento de su última evaluación previa a la fecha de cierre. Aún no se ha alcanzado la mediana de SLT estimada por el método de KM (Figura 4).

Figura 4 Estimación de Kaplan-Meier de la SLT tras el comienzo de la RLT (población completa de análisis)



Discontinuación del tratamiento en pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica que lograron una respuesta molecular pronunciada y sostenida con Tasigna® después de un tratamiento previo con imatinib

En un estudio sin enmascaramiento, multicéntrico y de un sólo grupo, 163 pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica que tomaron Inhibidores de la Tirosina Quinasa (ITKs) durante ≥ 3 años (imatinib como ITK inicial por más de 4 semanas, sin que presentaran una RM4.5 hasta el momento de cambiar por Tasigna®, y luego Tasigna® durante al menos dos años) y que lograron una RM4.5 durante el tratamiento con Tasigna® (según los resultados del ensayo MRDx™ de MolecularMD para la detección de BCR-ABL) fueron seleccionados para seguir recibiendo Tasigna® durante 52 semanas adicionales (fase de consolidación con Tasigna®). De los 163 pacientes, 126 (77,3%) ingresaron en la fase de RLT después de lograr una respuesta molecular pronunciada y sostenida durante la fase de consolidación, definida por el criterio siguiente:

- Las últimas 4 determinaciones trimestrales (efectuadas cada 12 semanas) no indicaban ninguna pérdida confirmada de la RM4.5 ($BCR-ABL/ABL \leq 0,0032\%$ según la EI) durante 1 año.

La edad mediana de los pacientes que ingresaron en la fase de RLT era de 56 años. El porcentaje de pacientes de sexo femenino era de 55,6%, y 27,8% de los pacientes tenían ≥ 65 años de edad. La mediana de la intensidad real de la dosis durante la fase de consolidación con Tasigna® de 52 semanas fue de 771,8 mg/d, y el 52,4% y

29,4% de los pacientes recibieron una dosis diaria de 800 o 600 mg de Tasigna® justo antes de ingresar en la fase de RLT, respectivamente.

Se consideró que los pacientes que ingresaban en la fase de RLT pero presentaban dos determinaciones consecutivas de BCR-ABL/ABL >0,01% según la EI tenían una pérdida confirmada de la RM4.0 por lo que debían reanudar el tratamiento con Tasigna®. Los pacientes que perdían la RMM en la fase de RLT reanudaban de inmediato el tratamiento con Tasigna® sin necesidad de confirmación. En todos los pacientes que reanudaron el tratamiento con Tasigna® se monitorearon las concentraciones de transcritos BCR-ABL cada 4 semanas durante las primeras 24 semanas y luego cada 12 semanas.

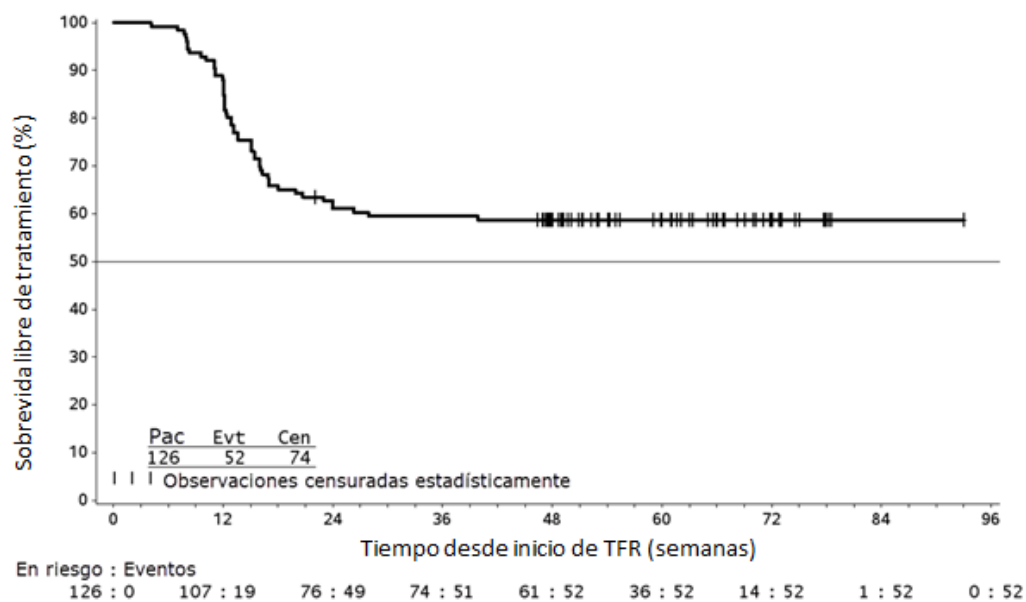
El criterio de valoración principal fue la proporción de pacientes sin pérdida confirmada de la RM4.0, ni pérdida de RMM, en las 48 semanas siguientes a la discontinuación de tratamiento con Tasigna®. De los 126 pacientes que ingresaron en la fase de RLT, 73 (57,9% [IC de 95%: 48,8; 66,7]) no presentaron una pérdida de la RMM, ni una pérdida confirmada de la RM4.0, ni debieron reiniciar la terapia con Tasigna® en las 48 semanas siguientes al inicio de la fase de RLT.

De los 53 pacientes que abandonaron la fase de RLT debido a una pérdida confirmada de la RM4.0 o a la pérdida de la RMM, 51 reiniciaron el tratamiento con Tasigna® y 2 discontinuaron definitivamente el estudio. De los 51 pacientes que reanudaron el tratamiento con Tasigna® debido a una pérdida confirmada de la RM4.0 o a la pérdida de la RMM durante la fase de RLT, 48 (94,1%) recuperaron la RM4.0 y 3 (5,9%) no la recuperaron. Cuarenta y siete pacientes (92,2%) recobraron la RM4.5 y 4 (7,8%) no la habían recobrado hasta el momento de cierre de la base de datos.

La estimación de Kaplan-Meier (KM) de la mediana de tiempo que debía transcurrir para recuperar la RM4.0 o la RM4.5 con Tasigna® era de 12,0 semanas (IC del 95%: 8,3; 12,7) y 13,1 semanas (IC del 95%: 12,4; 16,1), respectivamente. La tasa de RM4.0 estimada por el método de KM al cabo de 48 semanas de reiniciar el tratamiento con Tasigna® fue del 100,0%. (IC del 95%: no estimado). La tasa de RM4.5 calculada por el método de KM a las 48 semanas de reiniciar el tratamiento fue del 94,8% (IC del 95%: 85,1; 99,0).

De los 126 pacientes en fase de RLT, 74 (58,7%) no presentaron ningún evento durante el período de Sobrevida Libre de Tratamiento (SLT) hasta la fecha de cierre de 48 meses, y fueron censurados en el momento de su última evaluación previa a la fecha de cierre. En los 52 pacientes restantes se observó un evento durante el período de SLT (18 pacientes presentaron una pérdida confirmada de la RM4.0, y 34 una pérdida de la RMM). Aún no se ha alcanzado la mediana de SLT (Figura 5).

Figura 5 Estimación de Kaplan-Meier de la sobrevida libre de tratamiento tras el comienzo de la RLT (población completa de análisis)



Pacientes pediátricos con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada o con LMC Ph+ en fase crónica resistentes o intolerantes.

La seguridad y la eficacia de nilotinib en pacientes pediátricos con LMC Ph+ en fase crónica se investigaron en dos estudios. A 69 pacientes pediátricos (de 2 a < 18 años) con LMC Ph+ en fase crónica de reciente diagnóstico ($n = 25$) o con LMC Ph+ en fase crónica resistentes o intolerantes a imatinib o dasatinib ($n = 44$) se les administraron 230 mg/m² de nilotinib dos veces al día, (redondeados a los 50 mg más próximos, pero sin superar los 400 mg en una sola administración).

En la población combinada de pacientes con LMC, la mediana de la intensidad real de la dosis fue de 435,5 mg/m² al día (intervalo de 149 a 517 mg/m²/día), mientras que la mediana de la intensidad relativa de la dosis fue del 94,7% (Intervalo del 32% a 112%). En 40 pacientes (58,0%), la intensidad relativa de la dosis fue superior al 90%. La mediana de la duración del tratamiento con nilotinib fue de 13,80 meses (intervalo de 0,7 a 30,9 meses).

En los pacientes con LMC resistente o intolerante, la tasa de respuesta molecular mayor (RMM; BCR-ABL/ABL $\leq 0,1\%$ según la EI) al cabo de 12 ciclos fue del 40,9% (IC del 95%: 26,3; 56,8), y 18 pacientes presentaron dicha RMM. En los pacientes con LMC de reciente diagnóstico, la tasa de RMM al cabo de 12 ciclos fue del 60,0% (IC del 95%: 38,7; 78,9), y 15 pacientes presentaron dicha RMM. En los pacientes con LMC resistente o intolerante, la tasa acumulada de RMM fue del 47,7% al ciclo 12. En los pacientes con LMC de reciente diagnóstico, la tasa acumulada de RMM al cabo de 12 ciclos fue del 64,0%.

Entre los 21 pacientes con LMC resistentes o intolerantes que presentaron RMM en algún momento del tratamiento, la mediana del tiempo transcurrido hasta la primera RMM fue de 2,76 meses (IC del 95%: 0,03; 5,55). Para los 17 pacientes con LMC

de reciente diagnóstico que presentaron RMM, la mediana del tiempo transcurrido hasta la primera RMM fue de 5,55 meses (IC del 95%: 5,52; 5,75).

Entre los pacientes con LMC resistentes o intolerantes, el porcentaje de pacientes que presentaron BCR-ABL/ABL $\leq 0,01\%$ según la EI (RM4.0) a la fecha límite del acopio de datos fue del 11,4%, mientras que el 4,5% de los pacientes presentaron BCR-ABL/ABL $\leq 0,0032\%$ según la escala internacional (RM4.5). Un 32% y un 28,0% de los pacientes de diagnóstico reciente presentaron RM4.0 y RM4.5, respectivamente.

En ninguno de los 21 pacientes con LMC resistente o intolerante que presentaron RMM durante el tratamiento, presentaron pérdida confirmada de la RMM. Entre los 17 pacientes con LMC de reciente diagnóstico que presentaron RMM, un paciente presentó pérdida confirmada de la RMM (pérdida de la RHC debido a un aumento de la cifra de basófilos, pero sin progreso a fase acelerada/crisis blástica).

Un paciente con LMC resistente o intolerante presentó progresión a fase acelerada/crisis blástica después de aproximadamente 10 meses de tratamiento.

En ninguno de los dos estudios se reportaron muertes durante el tratamiento o después la discontinuación del tratamiento.

Datos de toxicidad preclínica

Nilotinib ha sido objeto de estudios de seguridad farmacológica, de toxicidad tras dosis repetidas, de genotoxicidad, de toxicidad en la reproducción (ver “EMBARAZO, LACTANCIA Y MUJERES Y HOMBRES EN EDAD REPRODUCTIVA”), de fototoxicidad y de carcinogenicidad en ratas y ratones.

Seguridad farmacológica y toxicidad a dosis repetidas

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 más afectado por nilotinib. Entre las anomalías observadas cabe citar una mayor actividad de la alanina-aminotransferasa y la fosfatasa alcalina y signos histopatológicos (principalmente hiperplasia o hipertrofia de las células sinusoides o células de Kupffer, hiperplasia de los canales biliares y fibrosis periportal). En general, las anomalías bioquímicas remitieron por completo al cabo de un período de recuperación de 4 semanas, pero las histológicas solo revirtieron parcialmente. Las exposiciones a las dosis mínimas que se asociaron a afectación hepática fueron menores que las que se observan en los seres humanos con 800 mg/día. En ratones o ratas tratados durante un máximo de 26 semanas solo se observaron anomalías hepáticas sin importancia. En ratas, perros y monos se observaron aumentos mayoritariamente reversibles en las concentraciones de colesterol.

Carcinogenicidad y mutagenicidad

Estudios de genotoxicidad realizados en sistemas bacterianos *in vitro* y en sistemas de células de mamíferos *in vivo* e *in vitro*, con y sin activación metabólica, no revelaron evidencia alguna de potencial mutagénico de nilotinib. En el estudio de carcinogénesis de 2 años de duración realizado en ratas, no hubo indicios de

carcinogénica tras la administración de nilotinib en dosis de 5, 15 y 40 mg/Kg/día. En lo que respecta a ABC, las exposiciones alcanzadas con la dosis máxima eran unas dos a tres veces mayores que la exposición humana diaria alcanzada en el estado de equilibrio (medida según el ABC) con la dosis de 800 mg/día de nilotinib. El órgano más afectado por lesiones no neoplásicas fue el útero (dilatación, ectasia vascular, hiperplasia de las células endoteliales, inflamación y/o hiperplasia epitelial).

En el estudio de carcinogénica en ratones Tg.rasH2, de 26 semanas de duración, en el cual se administró nilotinib en dosis de 30, 100 y 300 mg/Kg/día, fueron detectados papilomas/carcinomas cutáneos con la dosis de 300 mg/Kg, que representa una exposición (medida según ABC) entre 30 y 40 veces mayor que la alcanzada en seres humanos con la dosis máxima autorizada de 800 mg/día (administrada en tomas de 400 mg dos veces al día). En el caso de las lesiones cutáneas neoplásicas, la dosis (máxima) Sin Efecto Adverso Observado (NOAEL) era de 100 mg/Kg/día, que representa una exposición entre 10 y 20 veces mayor, aproximadamente, que la registrada en seres humanos con la dosis máxima autorizada de 800 mg/día (administrada en tomas de 400 mg dos veces al día). Los órganos más afectados por lesiones no neoplásicas fueron la piel, (hiperplasia epidérmica), los dientes en crecimiento (degeneración o atrofia del esmalte de los incisivos superiores e inflamación de encías o del epitelio odontogénico de los incisivos) y el timo (mayor incidencia o severidad de la disminución del número de linfocitos).

Estudios en animales jóvenes

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

Fototoxicidad

Nilotinib absorbe la luz en el espectro UVB y UVA, se distribuye en la piel y presenta potencial fototóxico *in vitro*. Sin embargo, no se ha observado fototoxicidad *in vivo*. Por consiguiente, el riesgo de que nilotinib cause fotosensibilización en los pacientes es muy bajo.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

Tasigna® está disponible en tres concentraciones (50 mg, 150 mg y 200 mg).

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con Leucemia Mieloide Crónica (LMC).

Si estuviera indicado clínicamente, Tasigna® se puede administrar junto con factores de crecimiento hematopoyético, como la eritropoyetina o el G-CSF (Factor estimulante de colonias granulocíticas); asimismo, puede administrarse como hidroxurea o anagrelida.

Se recomienda supervisar la respuesta de los pacientes con LMC Ph+ al tratamiento con Tasigna® de manera sistemática y cuando se modifique la terapia, a fin de identificar las respuestas sub-óptimas, la pérdida de la respuesta a la terapia, la falta de cumplimiento del tratamiento por parte del paciente y las posibles interacciones farmacológicas. El adecuado tratamiento de la LMC dependerá de los resultados de esta supervisión.

Población destinataria general

Posología en pacientes adultos con LMC Ph+ en Fase Crónica (FC) recién diagnosticada

La dosis recomendada de Tasigna® es de 300 mg 2 veces al día (ver “Farmacocinética”). El tratamiento debe continuar mientras se obtenga beneficio clínico o hasta que ocurra una toxicidad inaceptable.

Posología en pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica de reciente diagnóstico que han logrado una respuesta molecular pronunciada y sostenida (RM 4.5).

Puede considerarse la discontinuación del tratamiento en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que hayan recibido 300 mg de Tasigna® dos veces al día durante por lo menos 3 años, si se ha logrado una respuesta molecular pronunciada y sostenida durante al menos un año inmediatamente anterior a la discontinuación de la terapia. La discontinuación de Tasigna® debe ser realizada por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con LMC (ver “Advertencias”, “Precauciones” y “Estudios clínicos”).

Los pacientes elegibles para discontinuar el tratamiento con Tasigna® deben ser monitoreados para niveles de transcritos de BCR-ABL y del hemograma completo (incluida la fórmula leucocitaria) mensualmente durante un año, cada 6 semanas durante el segundo año y cada 12 semanas de allí en más. Se debe realizar el monitoreo de los niveles de transcritos de BCR-ABL con un test diagnóstico de tipo cuantitativo, validado para la medición de los niveles de Respuesta Molecular (RM) de acuerdo a la Escala Internacional (EI) con una sensibilidad de al menos RM 4.5.

Para los pacientes que dejen de presentar una RM4.0 pero no la Respuesta Molecular Mayor (RMM) durante la fase libre de tratamiento, se deben monitorear los niveles de transcritos de BCR-ABL cada 2 semanas hasta que los niveles regresen a un rango de RM4.0 y RM4.5. Los pacientes que mantengan los niveles de BCR-ABL entre la RMM y RM4.0 por un mínimo de 4 mediciones consecutivas pueden volver al esquema de monitoreo original.

Los pacientes que dejen de presentar la RMM deben reanudar el tratamiento en las 4 semanas siguientes al momento en que se establece que ocurrió la pérdida de la remisión. La terapia con Tasigna® debe reiniciarse a la dosis de 300 mg dos veces al día o a una dosis menor de 400 mg una vez al día si el paciente fue objeto de una reducción de la dosis antes de la discontinuación del tratamiento. Los pacientes que reiniciaron el tratamiento con Tasigna® deben ser monitoreados mensualmente para los niveles de transcritos de BCR-ABL hasta que se re-establezca la RMM (ver “Advertencias”, “Precauciones” y “Estudios clínicos”).

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

La dosis recomendada de Tasigna® es de 400 mg 2 veces al día (ver “Farmacocinética”). El tratamiento debe continuar mientras se obtenga beneficio clínico o hasta que ocurra una toxicidad inaceptable.

Posología en pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica que han logrado una respuesta molecular pronunciada y sostenida (RM 4.5) con Tasigna® después de la terapia previa con imatinib.

Cabe la posibilidad de considerarse la discontinuación de tratamiento en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que hayan recibido Tasigna® durante por lo menos 3

años si se ha logrado una respuesta molecular pronunciada y sostenida durante un año como mínimo inmediatamente antes de discontinuar la terapia. La discontinuación de Tasigna® debe ser realizada por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con LMC (ver “Advertencias”, “Precauciones” y “Estudios clínicos”).

Los pacientes elegibles para la discontinuación del tratamiento con Tasigna® deben ser monitoreados para los niveles de transcriptos de BCR-ABL y del hemograma completo (incluida la fórmula leucocitaria) una vez por mes durante el primer año, cada 6 semanas durante el segundo año y cada 12 semanas de allí en más. Se debe realizar el monitoreo de los niveles de transcriptos de BCR-ABL con un test diagnóstico de tipo cuantitativo, validado para la medición de los niveles de respuesta molecular de acuerdo a la Escala Internacional (EI) con una sensibilidad de al menos RM 4.5.

Los pacientes con pérdida confirmada de RM4.0 (dos determinaciones sucesivas separadas por al menos 4 semanas que muestren pérdida de RM4.0) o con pérdida de RMM deben reanudar el tratamiento dentro de las 4 semanas siguientes al momento en que se establece que ocurrió la pérdida de la remisión. La terapia con Tasigna® debe reiniciarse con una dosis de 300 mg o 400 mg dos veces al día. Los pacientes que reinician el tratamiento con Tasigna® deben ser monitoreados mensualmente para niveles de transcriptos de BCR-ABL hasta que se re-establezcan la RMM o la RM4.0 anteriores (ver “Advertencias”, “Precauciones” y “Estudios clínicos”).

Posología en los pacientes pediátricos con LMC Ph+ en fase crónica de reciente diagnóstico o con LMC Ph+ en fase crónica resistente o intolerante.

En los pacientes pediátricos, la dosis se determina caso por caso según la superficie corporal (mg/m²). La dosis recomendada de Tasigna® es de 230 mg/m² dos veces al día redondeada a la dosis de 50 mg más próxima (sin superar los 400 mg en una sola administración; ver “Tabla 9”). Para obtener la dosis deseada pueden combinarse cápsulas duras de Tasigna® de diferentes concentraciones. El tratamiento debe mantenerse mientras se observe beneficio clínico o hasta que aparezca una toxicidad inaceptable.

No hay experiencia en el tratamiento de pacientes menores de 2 años.

Tabla 9 Esquema para la administración de 230 mg/m² de Tasigna® dos veces al día

Superficie corporal (SC)	Dosis en mg (dos veces al día)
Hasta 0,32 m ²	50 mg
0,33 a 0,54 m ²	100 mg
0,55 a 0,76 m ²	150 mg
0,77 a 0,97 m ²	200 mg
0,98 a 1,19 m ²	250 mg
1,20 a 1,41 m ²	300 mg
1,42 a 1,63 m ²	350 mg
≥ 1,64 m ²	400 mg

Recomendaciones de vigilancia y ajustes de la dosis

Se recomienda realizar un Electrocardiograma (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® y vigilar periódicamente las concentraciones sanguíneas de potasio y magnesio durante el tratamiento, especialmente en los pacientes propensos a dichas anomalías electrolíticas (ver “Advertencias” y “Precauciones”).

Se han notificado aumentos en la concentración sérica del colesterol total con la administración de Tasigna® (ver “Advertencias” y “Precauciones”). Los perfiles lipídicos deben ser determinados antes de iniciar la terapia con Tasigna®, y se evaluarán de nuevo a los 3 y a los 6 después de iniciar la terapia y por lo menos anualmente durante la terapia crónica.

Se han notificado aumentos de la glucemia con la administración de Tasigna® (ver “Advertencias” y “Precauciones”). 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® (ver “Reacciones Adversas”).

Puede ser necesario suspender transitoriamente la administración o reducir la dosis de Tasigna® en caso de toxicidad hematológica (neutropenia, trombocitopenia) no relacionadas con sin relación con la enfermedad de base (ver “Tabla 10”).

Tabla 10 Ajustes posológicos debidos a neutropenia y trombocitopenia

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

-LMC en FC en pacientes resistentes o intolerantes, tratados con 230 mg/m ² dos veces al día.		permanecen bajas, puede ser necesario reducir la dosis a 230 mg/m ² 1 vez al día. 4. Si el evento aparece después de la reducción de dosis, contemple la conveniencia de retirar permanentemente el tratamiento
--	--	---

*RAN = Recuento Absoluto de Neutrófilos.

En caso de toxicidad no hematológica moderada o severa clínicamente significativa, se debe suspender la administración de Tasigna®, y los pacientes deben ser monitoreados y tratados adecuadamente. Si la dosis anterior era de 300 mg dos veces al día (en el caso de pacientes adultos con LMC en fase crónica de reciente diagnóstico), o de 400 mg dos veces al día (en el caso de pacientes adultos con LMC en fase crónica o acelerada resistente o intolerante) o de 230 mg/m² dos veces al día (en el caso de pacientes pediátricos), una vez resuelta la toxicidad, el tratamiento puede reanudarse con dosis de 400 mg una vez al día si se trata de adultos o con dosis de 230 mg/m² una vez al día si se trata de pacientes pediátricos. Si la dosis anterior era de 400 mg una vez al día (en el caso de pacientes adultos) o de 230 mg/m² una vez al día (en el caso de pacientes pediátricos), el tratamiento debe ser discontinuado.

Si fuera adecuado clínicamente, se debe intentar volver a aumentar la dosis a 300 mg (LMC Ph+ en FC de reciente diagnóstico) o 400 mg (LMC Ph+ en FC o en FA en pacientes resistentes o intolerantes) 2 veces al día en pacientes adultos o a 230 mg/m² dos veces al día si se trata de pacientes pediátricos.

Aumento de lipasa sérica: si el aumento es de grado 3 o 4, en los pacientes adultos se debe reducir la dosis a 400 mg 1 vez al día o bien la suspensión del tratamiento. En los pacientes pediátricos, el tratamiento debe interrumpirse hasta que el evento sea grado ≤ 1. A partir de ese momento, si la dosis anterior era de 230 mg/m² dos veces al día, el tratamiento puede reanudarse con 230 mg/m² una vez al día. Si la dosis anterior era de 230 mg/m² una vez al día, el tratamiento debe ser discontinuado. Se deben hacer análisis de lipasa plasmática 1 vez por mes o según proceda clínicamente (ver “Precauciones” y “Reacciones Adversas”).

Aumento de bilirrubina y transaminasas hepáticas: si el aumento de las concentraciones de bilirrubina o de transaminasas hepáticas es de grado 3 o 4 en pacientes adultos, se debe reducir la dosis a 400 mg una vez al día o interrumpir el tratamiento. En caso de aumento de las concentraciones de bilirrubina de grado ≥ 2 o aumento de transaminasas hepáticas de grado ≥ 3 en pacientes pediátricos, se debe interrumpir el tratamiento hasta que los valores sean de grado ≤ 1. A partir de ese momento, si la dosis anterior era de 230 mg/m² dos veces al día, el tratamiento puede reanudarse con 230 mg/m² una vez al día. Si la dosis anterior era de 230 mg/m² una vez al día y la recuperación a grado ≤ 1 demora más de 28 días, el tratamiento debe discontinuarse. Se deben hacer pruebas de bilirrubina y de transaminasas hepáticas 1 vez al mes o según proceda clínicamente (ver “Reacciones Adversas”).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática ejerce un moderado efecto en la farmacocinética de nilotinib. No se considera necesario proceder a ajustes de dosis en los pacientes con disfunción hepática, pero hay que ser prudentes a la hora de administrarles el tratamiento (ver “Advertencias” Y “Precauciones”).

Trastornos cardíacos

No se admitieron en los ensayos clínicos pacientes con cardiopatías no controladas o importantes tales como infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho inestable o bradicardia clínicamente significativa. Se debe tener precaución en los pacientes con anomalías cardíacas importantes (ver “Advertencias” Y “Precauciones”).

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

Se ha establecido la seguridad y la eficacia de Tasigna® en los pacientes pediátricos con LMC Ph+ en fase crónica de 2 a 18 años de edad (ver “Reacciones Adversas”, “Características Farmacológicas/Propiedades” y “Estudios clínicos”). No hay experiencia en pacientes pediátricos menores de 2 años ni con LMC Ph+ en FA o CB.

Pacientes de edad avanzada (de 65 años de edad o mayores)

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

Modo de administración

Tasigna® debe tomarse 2 veces al día, cada 12 horas aproximadamente, y no debe ingerirse con alimentos. Las cápsulas deben ingerirse enteras con un poco de agua. No se deben consumir alimentos durante por lo menos 2 horas antes y como mínimo 1 hora después de cada toma (ver “Advertencias”, “Precauciones” y “Interacciones”).

En el caso de pacientes incapaces de ingerir las cápsulas, puede dispersarse el contenido de cada una de ellas en una cucharadita de té de puré de manzana y debe tomarse de inmediato. No debe utilizarse ningún alimento que no sea puré de manzana ni más de 1 cucharadita de té de éste (ver “Farmacocinética”).

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

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS

Mielosupresión

El tratamiento con Tasigna® se asocia a menudo con trombocitopenia, neutropenia y anemia (de grado 3 o 4, según los Criterios Comunes de Toxicidad (CCT) del Instituto Nacional de Cáncer (INC) de Estados Unidos), que aparecen con mayor frecuencia en los pacientes con LMC resistentes o intolerantes a imatinib, y en particular en aquellos con LMC en FA. Se debe realizar un hemograma completo cada 2 semanas durante los primeros 2 meses y luego 1 vez por mes o cuando sea clínicamente conveniente. La mielosupresión generalmente es reversible y usualmente se puede controlar mediante interrupción temporaria de la terapia o con reducción de la dosis (ver “Posología/Dosificación – Modo de Administración”).

Prolongación del intervalo QT

Los datos *in vitro* indican que nilotinib puede prolongar la Repolarización Ventricular Cardíaca (el intervalo QT).

En el estudio de Fase III realizado en pacientes con LMC Ph+ en FC recién diagnosticada, la variación del intervalo QTcF medio cronopromediado (“cronopromediado” significa que es el promedio de los valores de QTcF medidos en un período de tiempo) en estado de equilibrio con respecto al valor inicial fue de 6 mseg en el grupo tratado con 300 mg de nilotinib 2 veces al día. Con la dosis recomendada de 300 mg 2 veces al día ningún paciente presentó un QTcF absoluto >480 mseg ni se observaron episodios de taquicardia helicoidal (*Torsade de Pointes*).

En el estudio de Fase II en pacientes con LMC en FC o FA, resistentes o intolerantes a imatinib y tratados con nilotinib 400 mg 2 veces al día, la variación del intervalo QTcF medio cronopromediado en el estado de equilibrio con respecto a la cifra inicial (promediando los valores de cada individuo en diferentes momentos) fue de 5 mseg para los pacientes con LMC en FC y de 8 mseg para los pacientes con LMC en FA. En 4 de tales pacientes (<1%) se observó un QTcF >500 mseg.

En un estudio realizado en voluntarios sanos con exposiciones comparables a las de los pacientes, la variación del intervalo QTcF medio con respecto a la cifra inicial (promediando los valores de cada individuo en diferentes momentos), tras restar el valor obtenido con el placebo, fue de 7 mseg (IC±4 mseg). No se observaron QTcF >450 mseg en ningún paciente. Tampoco se observaron arritmias clínicamente importantes en el curso del ensayo. Especialmente no se observaron episodios de taquicardia helicoidal (*Torsade de Pointes*), ni pasajeros ni continuos.

Puede producirse una prolongación clínicamente significativa del intervalo QT cuando 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 (Ver “Advertencias” “Precauciones” y “Efecto de los alimentos”).

La presencia de hipopotasemia e hipomagnesemia puede poner en riesgo a los pacientes y que estos desarrollen prolongación del intervalo QT (Ver “Posología, dosificación y modo de administración)

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 intervalo QT largo.
- Con cardiopatías no controladas o importantes tales como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho inestable o bradicardia clínicamente significativa.

Muerte súbita

En los ensayos clínicos, se han notificado casos poco frecuentes de muerte súbita (de 0,1% al 1%) en pacientes con LMC en FC o FA resistentes o intolerantes a imatinib y tratados con 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 han notificado eventos cardiovasculares tanto en un ensayo aleatorizado de Fase III con nilotinib en pacientes recientemente diagnosticados con LMC como durante la comercialización del producto. En dicho ensayo clínico, con una mediana de tiempo de tratamiento de 60,5 meses los eventos cardiovasculares de grado 3 o 4 registrados, incluyeron arteriopatía periférica oclusiva crónica (el 1,4% y el 1,1%, respectivamente, con 300 mg y 400 mg dos veces al día), cardiopatía isquémica (el 2,2% y el 6,1%, respectivamente, con 300 mg y 400 mg dos veces al día) y eventos cerebrovasculares isquémicos (el 1,1% y el 2,2%, respectivamente, con 300 mg y 400 mg dos veces al día). Si ocurren signos o síntomas agudos de eventos cardiovasculares aconsejar a los pacientes buscar atención médica inmediata. El estado cardiovascular de los pacientes debe ser evaluado y los factores de riesgo cardiovascular deben ser monitoreados y activamente manejados durante la terapia con Tasigna® de acuerdo a los lineamientos estándares (ver “Posología/Dosificación – Modo de Administración”).

Retención de Líquidos

En un estudio de Fase III en pacientes con LMC recientemente diagnosticada hubo casos infrecuentes (entre el 0,1 y el 1%) de formas severas de retención de líquidos que guardaban relación con el fármaco, como derrame pleural, edema pulmonar y derrame pericárdico. En las comunicaciones recibidas desde la comercialización del producto se mencionan eventos similares. Todo aumento rápido e inesperado del peso corporal deberá investigarse cuidadosamente. Si durante el tratamiento con nilotinib aparecen signos de retención de líquido severa, se evaluará la causa y se tratará al paciente en consecuencia (ver “Posología/Dosificación – Modo de Administración”).

Reactivación de Hepatitis B

Se han producido reactivaciones de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus, luego de recibir un inhibidor de la Tirosina Quinasa (TKI) BCR-ABL, como nilotinib. Algunos casos relacionados con fármacos de la clase de los inhibidores de la Tirosina Quinasa (TKI) BCR-ABL evolucionaron hacia una insuficiencia hepática aguda o una hepatitis fulminante que requirió un trasplante hepático o tuvo un desenlace mortal (ver “Reacciones Adversas”).

Es necesario hacer una prueba de detección de la infección por el virus de la hepatitis B en los pacientes antes de iniciar el tratamiento con nilotinib. Los pacientes que en la actualidad, estén recibiendo un tratamiento con nilotinib, deben someterse a una prueba de detección inicial de la infección por el virus de la hepatitis B para identificar portadores crónicos del virus. Es necesario consultar a un experto en enfermedades hepáticas y en el tratamiento de hepatitis B antes de iniciar el tratamiento en los pacientes con serología positiva de anticuerpos contra el virus de la hepatitis B (incluidos los pacientes con enfermedad activa) y en los pacientes que den positivo en una prueba de detección de la hepatitis B durante el tratamiento. Los portadores del virus de hepatitis B que requieran tratamiento con nilotinib deben ser monitoreados atentamente para detectar signos o síntomas de la infección activa de hepatitis B durante la terapia y por varios meses luego de terminar la terapia.

Monitoreo especial de pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica que han logrado una respuesta molecular profunda y sostenida

Requisitos para la discontinuación del tratamiento

En los pacientes elegibles en quienes se ha podido confirmar que expresan los típicos transcritos BCR-ABL, e13a2/b2a2 o e14a2/b3a2, puede considerarse la posibilidad de retirar el tratamiento. Es necesario que los pacientes expresen los transcritos típicos BCR-ABL para que se pueda cuantificar el nivel de expresión de la oncoproteína BCR-ABL, evaluar el grado de respuesta molecular y determinar la posible pérdida de la remisión molecular después de la discontinuación del tratamiento con Tasigna®.

Monitoreo de los pacientes que discontinuaron el tratamiento

La monitorización de las concentraciones de transcritos BCR-ABL en pacientes elegibles para la discontinuación del tratamiento, el monitoreo de los niveles de transcritos de BCR-ABL se hará con una prueba diagnóstica cuantitativa validada a fin de determinar el grado de respuesta con una sensibilidad molecular de por lo menos una RM 4.5. Es necesario determinar las concentraciones de transcritos BCR-ABL antes y durante el período de retirada de la terapia (ver “Posología/Dosificación – Modo de Administración” y “Estudios clínicos”).

La pérdida de RMM (Respuesta Molecular Mayor) o la pérdida confirmada de RM4.0 (dos determinaciones sucesivas efectuadas dejando transcurrir al menos 4 semanas entre ambas confirman dicha pérdida desencadenará la reanudación del tratamiento en las 4 semanas siguientes al momento en que ocurrió la pérdida de la remisión. Se requiere un monitoreo frecuente de las concentraciones de niveles de transcritos BCR ABL y del hemograma completo (incluida la fórmula leucocitaria) para detectar la posible pérdida de la remisión (ver “Posología/Dosificación – Modo de Administración” y “Estudios clínicos”). Los pacientes que no alcancen la RMM después de tres meses tras la reanudación del tratamiento deben someterse a pruebas

de detección de mutaciones que afectan el dominio quinásico de la proteína BCR-ABL.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento prolongado con Tasigna® en pacientes pediátricos. Se han notificado casos de retraso del crecimiento en pacientes pediátricos tratados con Tasigna®. Se recomienda la vigilancia estrecha del crecimiento en los pacientes pediátricos que reciban tratamiento con Tasigna®.

Análisis de laboratorio y vigilancia

Lípidos en sangre

En un estudio de Fase III en pacientes con diagnóstico reciente de LMC, el 1,1 % de los pacientes tratados con 400 mg de nilotinib dos veces al día tenían elevaciones de grado 3 o 4 en el grupo que recibió la dosis de 300 mg dos veces al día (ver “Reacciones Adversas”). Se recomienda determinar el perfil lipídico antes de iniciar el tratamiento con Tasigna®, y evaluarlo de nuevo a los 3 y a los 6 meses de iniciar la terapia y, por lo menos, anualmente a partir de entonces durante el tratamiento prolongado (ver “Posología/Dosificación – Modo de Administración”). Si es necesario administrar un inhibidor de la Hidroximetilglutaril-CoA (HMG CoA) reductasa (es decir, agente que disminuye los lípidos) consulte la sección Interacciones antes de comenzar el tratamiento, ya que ciertos fármacos inhibidores de HMG CoA reductasa son metabolizados por la vía de la CYP3A4.

Glucemia

En un estudio de Fase III en pacientes con LMC recién diagnosticada, el porcentaje de ellos que presentó un aumento de la glucemia de grado 3 o 4 fue del 6,9% entre los tratados con 400 mg de nilotinib dos veces al día y del 7,2% entre los tratados con 300 mg de nilotinib dos veces al día. Se recomienda evaluar los niveles de glucosa antes de iniciar el tratamiento con Tasigna® y monitoreado a lo largo del tratamiento según esté indicado desde el punto de vista clínico (ver “Posología/Dosificación – Modo de Administración”). Si los resultados de los análisis indican que es necesario instaurar un tratamiento, el médico deberá atenerse a las normas de práctica clínica y las directrices terapéuticas locales.

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 “Posología/Dosificación – Modo de Administración”). 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 “Posología/Dosificación – Modo de Administración”, “Interacciones” y “Farmacocinética”).

El uso simultáneo de Tasigna® con inductores potentes del CYP3A4 probablemente reduzca la exposición a 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 “Posología/Dosificación – Modo de Administración” e “Interacciones”) y debe tomarse 2 horas después de una comida. No se deben consumir alimentos hasta por lo menos 1 hora después de cada toma. Se debe evitar siempre el jugo de pomelo y otros alimentos que puedan inhibir el CYP3A4.

PRECAUCIONES

Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática ejerce un efecto limitado en la farmacocinética de nilotinib. En sujetos con disfunción hepática leve, moderada o severa, la administración de dosis únicas de nilotinib produjo, respectivamente, aumentos del 35%, el 35% y el 19% del área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo (ABC) en comparación con un grupo de sujetos cuya función hepática era normal. La $C_{máx}$ 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 Alanina-aminotransferasa (ALT) o Aspartato-aminotransferasa (AST) que fueran más de 2,5 veces mayores (o más de 5 veces mayores, si se relacionaban con la enfermedad) que el límite superior del intervalo normal de valores, o con cifras de bilirrubina total que fueran más de 1,5 veces mayores que el límite superior del intervalo normal. Nilotinib se metaboliza principalmente en el hígado. Se recomienda cautela en los pacientes con insuficiencia hepática (ver “Posología/Dosificación – Modo de Administración” – “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 “Posología/Dosificación – Modo de Administración” – “Recomendaciones de vigilancia y ajuste de dosis”).

Gastrectomía total

La biodisponibilidad de nilotinib puede disminuir en los pacientes que han sido sometidos a una gastrectomía total (ver “Posología/Dosificación – Modo de Administración”), los cuales deben ser objeto de un seguimiento más frecuente.

Síndrome de lisis tumoral

Casos de síndrome de lisis tumoral han sido reportados en pacientes tratados con Tasigna®. Para las recomendaciones de vigilancia (ver “Posología/Dosificación – Modo de Administración”).

Interacciones

Nilotinib se metaboliza principalmente en el hígado, esperando que el CYP3A4 sea el principal contribuyente en el metabolismo oxidativo. Nilotinib también es sustrato de la bomba de expulsión de fármacos, la Glucoproteína P (gp-P). Por consiguiente,

los fármacos que afecten el CYP3A4 o la gp-P pueden modificar la absorción y la eliminación ulterior de nilotinib que ha ingresado en la circulación general.

Fármacos que pueden aumentar las concentraciones séricas de nilotinib

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

En individuos sanos, la biodisponibilidad de nilotinib se triplicó cuando se administró con ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4. Por consiguiente, se debe evitar el tratamiento simultáneo con inhibidores potentes del CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, claritromicina y telitromicina, entre otros) (ver “Posología/Dosificación – Modo de Administración” y “Advertencias”). Se deben tener en cuenta opciones terapéuticas concomitantes que no inhiban o apenas inhiban el CYP3A4.

Fármacos que pueden reducir las concentraciones séricas de nilotinib

En individuos sanos que recibieron durante 12 días 600 mg diarios de rifampicina, fármaco inductor del CYP3A4, la Exposición Sistémica (ABC) a nilotinib disminuyó un 80% aproximadamente.

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

Nilotinib presenta una solubilidad dependiente del pH, siendo 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 realizados con sujetos sanos, no se observaron variaciones significativas en la farmacocinética de nilotinib cuando se administró una dosis única de 400 mg de Tassigna® 10 horas después y 2 horas antes de famotidina. Por ello, cuando el uso concurrente de bloqueantes H₂ es necesario, puede ser administrado aproximadamente 10 horas antes y aproximadamente 2 horas después de la dosis de 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 a 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 ($K_i=0,13 \mu M$). Los estudios de inducción enzimática indican que nilotinib puede ser considerado como un inductor *in vitro* de la actividad del CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C9.

En pacientes 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, fentanilo, sirolimus y tracrolimus) cuando se co-administra con nilotinib.

En individuos sanos, no se encontró que nilotinib, en concentraciones clínicamente relevantes, alterara la farmacocinética o la farmacodinámica de warfarina, un sustrato sensible al CYP2C9. Tasigna® puede ser administrada concomitantemente con warfarina sin que se incremente el efecto anticoagulante.

Antiarrítmicos y otros fármacos que pueden prolongar el intervalo QT

Debe evitarse el uso concomitante de antiarrítmicos (incluidos, pero no limitados a amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina y sotalol) y otros fármacos capaces de prolongar el intervalo QT (incluidos, pero no limitados a cloroquina, halofantrina, claritromicina, haloperidol, metadona, moxifloxacina, bepridil y pimozida) (ver “Advertencias”).

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 “Posología/Dosificación – Modo de Administración”, “Advertencias” y “Farmacocinética”).

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

Embarazo, lactancia, mujeres y hombres en edad fértil

Embarazo

Resumen del riesgo

Tasigna® puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada. No existen datos adecuados sobre el uso de Tasigna® en mujeres embarazadas. Los estudios sobre reproducción en ratas y conejos han demostrado que nilotinib induce toxicidad embrionaria y/o fetal (siguiendo la exposición prenatal a nilotinib) a exposiciones similares a la alcanzada en humanos a la dosis humana máxima recomendada de 400 mg dos veces al día. Tasigna® no debe utilizarse durante el embarazo, salvo en caso estrictamente necesario. Si se utiliza durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con Tasigna®, se informará a la paciente acerca de los posibles riesgos para el feto.

Si una mujer que se encuentra en tratamiento con Tasigna® está embarazada, se debe considerar la discontinuación del tratamiento, basado en el criterio de elegibilidad para la discontinuación del tratamiento. Existe una cantidad de datos limitada en pacientes embarazadas en relación a la remisión libre de tratamiento (RLT). Si se planea un embarazo durante la etapa RLT, se debe informar al paciente acerca de la potencial necesidad de reiniciar el tratamiento con Tasigna® durante el embarazo (ver “Posología/Dosificación – Modo de Administración” y “Advertencias”).

Datos en animales

Nilotinib no fue teratogénico, pero causó embriotoxicidad y fetotoxicidad con dosis que también fueron tóxicas para las madres. Tanto en el estudio de fecundidad en

machos y hembras, como en el estudio de embriotoxicidad en hembras se observó un aumento de pérdidas posteriores a la implantación. Los estudios de toxicidad embrionaria 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 frecuencia de resorciones fetales y anomalías óseas en el conejo. En las hembras, la exposición a nilotinib en concentraciones No Asociadas con Efectos Adversos Evidentes (NOAEL) es generalmente inferior o igual a la de los seres humanos que reciben 800 mg/día.

En un estudio prenatal y post-natal, la administración oral de nilotinib a ratas hembras desde el día 6 de la gestación hasta los días 21 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 NOAEL en progenitoras y crías era la dosis materna de 20 mg/Kg.

Lactancia

Resumen del riesgo

Se desconoce si nilotinib pasa a la leche materna humana. Los estudios en animales indican que nilotinib se excreta en la leche materna. Las mujeres no deben amamantar a sus bebés mientras reciban tratamiento con Tasigna® y por dos semanas después de la última dosis, ya que no puede descartarse que existan riesgos para el lactante.

Mujeres y hombres en edad fértil

Anticoncepción

Mujeres

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo altamente eficaz (métodos que resulten en una tasa de embarazo menor del 1%) durante el tratamiento con Tasigna® y por dos semanas después de terminar el tratamiento.

Infertilidad

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de nilotinib descrito a continuación, se basa en datos de pacientes adultos con LMC Ph+ en-FC recién diagnosticada que participaron en un estudio aleatorizado de Fase III comparativo con tratamiento activo y sin enmascaramiento, y de pacientes adultos con LMC Ph+ en FC resistente o intolerante, que sirvieron de base para definir las indicaciones enumeradas (ver "Tabla 11"). También se suministran los datos de seguridad de dos estudios de pacientes adultos de suspensión del tratamiento con Tasigna® y de un estudio de fase III en pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica que no respondían satisfactoriamente a imatinib.

En pacientes adultos con LMC Ph+ en FC recién diagnosticada

Los datos presentados a continuación reflejan la exposición a Tasigna® en un estudio aleatorizado de Fase III realizado en pacientes adultos con LMC Ph+ en FC recién diagnosticada que fueron tratados con la dosis recomendada de 300 mg 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 (RAD) no hematológicas clasificadas como muy frecuentes ($\geq 10\%$) fueron: exantema, prurito, cefalea, náuseas, fatiga, alopecia, mialgias y dolor abdominal superior. La mayoría de esas reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada (grado 1 o 2). Con menor frecuencia ($<10\%$ y $>5\%$) se observaron estreñimiento, diarrea, piel seca, espasmos musculares, artralgias, dolor abdominal, edema periférico, vómitos y astenia, todos ellos 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, con respecto al inicio, del intervalo QTcF medio (promediando los QTcF de cada ECG) en estado de equilibrio fue de 6 mseg con la dosis recomendada de 300 mg de nilotinib 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 mseg, y en el tratado con 400 mg de imatinib 1 vez al día fue de 3 mseg. Ningún paciente de ninguno de los grupos de tratamiento con Tasigna® presentó un intervalo QTcF absoluto >500 mseg mientras se encontraba en tratamiento con la droga en estudio y no se observaron episodios de taquicardia helicoidal (*Torsade de Pointes*). En 5 pacientes (1 paciente del grupo tratado con 300 mg 2 veces al día y 4 pacientes del grupo tratado con 400 mg 2 veces al día) se observaron aumentos del intervalo QTcF de más de 60 mseg mientras se encontraba en tratamiento con Tasigna® con respecto a los valores iniciales.

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

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

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

Las reacciones adversas bioquímicas incluyeron incremento de alanina aminotransferasa (24%), hiperbilirrubinemia (16%), incremento de aspartato aminotransferasa (12%), incremento de la lipasa (11%), incremento de bilirrubina en sangre (10%), hiperglucemia (4%), hipercolesterolemia (3%) e hipertrigliceridemia ($<1\%$) (Ver las alteraciones de las pruebas de laboratorio de grado 3 o 4 en la Tabla 13).

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

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

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

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

En menos del 1% de los pacientes tratados con 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 (SNC) en el 1% y en $<$ del 1% de los pacientes, respectivamente.

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

Las RAD hematológicas comprenden la mielosupresión: trombocitopenia (31%), neutropenia (17%) y anemia (14%). Ver las alteraciones de las pruebas de laboratorio de grado 3 o 4 en la Tabla 13.

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

En pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica que no han alcanzado una respuesta molecular igual o superior a una reducción de 4,5 logs con un tratamiento con imatinib

Los datos que se indican a continuación proceden de un estudio aleatorizado de fase III, sin enmascaramiento, en el que pacientes adultos de ambos sexos con LMC Ph+ en fase crónica luego de 2 años de tratamiento con imatinib fueron aleatorizados a recibir Tasigna® (400 mg dos veces al día) o al imatinib (400 o 600 mg una vez al día) durante 48 meses. Los pacientes aleatorizados al grupo imatinib recibieron la misma dosis de imatinib que estaban recibiendo antes de la aleatorización. La duración mediana de exposición fue de 47,2 meses en el grupo Tasigna® y de 37,0 y 26,7 meses en los grupos de 400 y 600 mg de imatinib, respectivamente.

Las reacciones adversas referidas por al menos el 20% de los pacientes del grupo Tasigna® y con mayor frecuencia que en el grupo imatinib fueron cefalea, exantema y prurito. Una mayor proporción de pacientes en el grupo Tasigna® que en el del imatinib refirieron eventos adversos que exigieron la discontinuación del tratamiento y eventos adversos que requirieron interrupciones o ajustes posológicos. En el grupo tratado con Tasigna® fueron reportados con frecuencia aumentos de la bilirrubina y las transaminasas.

Hasta la fecha de cierre de la base de datos de 48 meses se habían registrado tres muertes durante el tratamiento (dos en el grupo Tasigna® y una en el grupo imatinib). Tres pacientes murieron más de 28 días después de la discontinuación del tratamiento de estudio (uno en el grupo de Tasigna® y dos en el del imatinib).

Al día 8 de tratamiento con Tasigna® se observaron intervalos QTc >450 mseg en 4 pacientes. No hubo pacientes con intervalos QTc >480 mseg. Se registraron aumentos >30 mseg en el intervalo QTc con respecto al inicio en 8 pacientes (7,9%). Ningún paciente del grupo de Tasigna® tuvo prolongaciones del QTc >60 mseg.

Reacciones adversas notificadas con más frecuencia

La Tabla 11 recoge las RAD no hematológicas (excepto las anomalías de laboratorio) comunicadas en por lo menos un 5% de pacientes adultos en los estudios clínicos con Tasigna® que sirvieron de base para definir las indicaciones. Se han ordenado por su frecuencia, primero las más frecuentes, dentro de cada frecuencia agrupando reacciones adversas presentadas en orden decreciente de seriedad. Además, la correspondiente categoría de frecuencia para cada reacción adversa se basa en aplicar la siguiente convención: *muy frecuentes* ($\geq 1/10$) o *frecuentes* ($\geq 1/100$; $< 1/10$). La frecuencia anotada es la más elevada que se haya registrado en cualquier grupo tratado con Tasigna® en los 2 estudios, usando un decimal y precisión para los porcentajes.

Tabla 11 Reacciones adversas no hematológicas notificadas con mayor frecuencia (≥ 5 % en cualquier grupo tratado con Tasigna®)

			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® 300 mg 2 veces al día	Tasigna® 400 mg 2 veces al día	Imatinib 400 mg 1 vez al día	Tasigna® 300 mg 2 veces al día	Tasigna® 400 mg 2 veces al día	Imatinib 400 mg 1 vez al día	Tasigna® 400 mg 2 veces al día			
			TODOS LOS GRADOS (%)			GRADO 3 o 4 (%)			TODOS LOS GRADOS (%)	GRADO 3o4 (%)	LMC-FC GRADO 3o4 (%)	LMC-FA GRADO 3o4 (%)
Clase de órgano, aparato o sistema	Frecuencia	Reacción adversa	N=279 %	N=277 %	N=280 %	N=279 %	N=277 %	N=280 %	N=458 %	N=458 %	N=321 %	N=137 %
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Disminución del apetito ¹	4	4	3	0	0	0	8	<1	<1	0
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Cefalea	16	22	10	2	1	<1	15	1	2	<1
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Náuseas	14	21	35	<1	1	<1	20	<1	<1	<1
	Muy frecuente	Constipación	10	7	3	0	<1	0	12	<1	<1	0
	Muy frecuente	Diarrea	9	7	31	<1	0	3	11	2	2	<1
	Frecuente	Vómitos	6	9	19	0	1	0	10	<1	<1	0
	Muy Frecuente	Dolor en la parte superior del abdomen	10	9	8	1	0	<1	5	<1	<1	0
	Frecuente	Abdominalgia	6	6	4	0	<1	0	6	<1	<1	<1
	Frecuente	Dispepsia	5	5	6	0	<1	0	3	0	0	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Exantema	33	39	14	<1	3	2	28	1	2	0
	Muy frecuente	Prurito	18	16	6	<1	<1	0	24	<1	<1	0
	Muy frecuente	Alopecia	10	14	5	0	0	0	9	0	0	0

			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® 300 mg 2 veces al día	Tasigna® 400 mg 2 veces al día	Imatinib 400 mg 1 vez al día	Tasigna® 300 mg 2 veces al día	Tasigna® 400 mg 2 veces al día	Imatinib 400 mg 1 vez al día	Tasigna® 400 mg 2 veces al día			
			TODOS LOS GRADOS (%)			GRADO 3 o 4 (%)			TODOS LOS GRADOS (%)	GRADO 3o4 (%)	LMC-FC GRADO 3o4 (%)	LMC-FA GRADO 3o4 (%)
Clase de órgano, aparato o sistema	Frecuencia	Reacción adversa	N=279 %	N=277 %	N=280 %	N=279 %	N=277 %	N=280 %	N=458 %	N=458 %	N=321 %	N=137 %
	Muy frecuente	Piel seca	10	12	6	0	0	0	5	0	0	0
	Frecuente	Eritema	3	6	3	0	0	0	5	<1	<1	0
Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo	Muy frecuente	Mialgias	10	12	13	<1	<1	<1	10	<1	<1	<1
	Frecuente	Artralgias	10	10	8	<1	0	<1	7	<1	1	0
	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	8	<1	<1	<1	5	<1	<1	<1
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Fatiga	12	11	13	0	<1	1	17	1	1	<1
	Frecuente	Astenia	9	5	9	<1	<1	0	6	0	0	0
	Frecuente	Edema periférico	5	7	18	<1	0	0	6	0	0	0

¹ también incluye el término anorexia.

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

Datos adicionales procedentes de los ensayos clínicos

En los pacientes adultos de los estudios clínicos con Tassigna® se registraron las siguientes RAD en las dosis recomendadas con una frecuencia inferior al 5% (frecuentes: $\geq 1/100$ y $< 1/10$; poco frecuentes: $\geq 1/1000$ y $< 1/100$; los acontecimientos registrados 1 sola vez se presentan como de frecuencia desconocida) (ver “Tabla 12”). 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 10. Estas reacciones adversas se especifican según su importancia clínica y en orden decreciente de gravedad en cada categoría obtenidas de dos estudios clínicos: 1) Análisis realizado al cabo de 60 meses en una población de pacientes con LMC Ph+ en FC de diagnóstico reciente, y 2) Análisis realizado al cabo de 24 meses en una población de pacientes con LMCPh+ en FC y en FA resistentes o intolerantes.

Tabla 12 Reacciones adversas reportadas en los Estudios clínicos

Infecciones e infestaciones	
<i>Frecuentes</i>	Foliculitis, infecciones de las vías respiratorias superiores (incluye faringitis, rinofaringitis, rinitis).
<i>Poco frecuentes</i>	Neumonía, bronquitis, infecciones de las vías urinarias, infecciones herpéticas, candidiasis (incluyendo candidiasis oral), gastroenteritis.
<i>Frecuencia desconocida</i>	Septicemia, abscesos subcutáneos, abscesos anales, forúnculos, tiña podal, reactivación de hepatitis B.
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	
<i>Frecuentes</i>	Papilomas cutáneos.
<i>Frecuencia desconocida</i>	Papiloma oral, paroproteinemia.
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	
<i>Frecuentes</i>	Leucopenia, eosinofilia, neutropenia febril, pancitopenia, linfopenia.
<i>Frecuencia desconocida</i>	Trombocitemia, leucocitosis.
Trastornos del sistema inmunitario	
<i>Frecuencia desconocida</i>	Hipersensibilidad.
Trastornos endocrinos	
<i>Poco frecuentes</i>	Hipertiroidismo, hipotiroidismo.
<i>Frecuencia desconocida</i>	Hiperparatiroidismo secundario, tiroiditis.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
<i>Muy frecuentes</i>	Hipofosfatemia (incluye descenso de los niveles de fósforo en sangre).
<i>Frecuentes</i>	Desequilibrio hidroelectrolítico (incluye hipomagnesemia, hiperpotasemia, hipopotasemia, hiponatremia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, hipercalcemia), diabetes mellitus, hiperglucemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia.
<i>Poco frecuentes</i>	Gota, deshidratación, aumento del apetito. Dislipidemia.
<i>Frecuencia desconocida</i>	Hiperuricemia, hipoglucemia.
Trastornos psiquiátricos	
<i>Frecuentes</i>	Depresión, insomnio, ansiedad.

<i>Frecuencia desconocida</i>	Desorientación, estado de confusión, amnesia, disforia.
Trastornos del sistema nervioso	
<i>Frecuentes</i>	Mareo, neuropatía periférica, hipoestesia, parestesia.
<i>Poco frecuentes</i>	Hemorragia intracraneal, ataque isquémico, accidente isquémico transitorio, infarto cerebral, pérdida de conciencia (incluyendo síncope), migraña, temblor, trastornos de la atención, hiperestesia.
<i>Frecuencia desconocida</i>	Accidente cerebro vascular, estenosis arterial basilar, edema cerebral, neuritis óptica, letargo, disestesia, Síndrome de piernas inquietas.
Oftalmopatías	
<i>Frecuentes</i>	Hemorragia ocular, edema periorbital, prurito ocular, conjuntivitis, sequedad ocular (incluyendo xeroftalmia).
<i>Poco frecuentes</i>	Déficit de la visión, visión borrosa, disminución de la agudeza visual, edema palpebral, fotopsias, hiperemia (escleral, conjuntival, ocular), irritación ocular hemorragia conjuntival.
<i>Frecuencia desconocida</i>	Papiledema, diplopía, fotofobia, hinchazón ocular, blefaritis, dolor ocular, coriorretinopatía, conjuntivitis alérgica, enfermedad de la superficie ocular.
Trastornos del oído y el laberinto	
<i>Frecuentes</i>	Vértigo.
<i>Frecuencia desconocida</i>	Deficiencia auditiva, dolor de oídos, tinnitus.
Trastornos cardíacos	
<i>Frecuentes</i>	Angina de pecho, arritmia (incluye bloqueo auriculoventricular, aleteo cardíaco, extrasístoles, fibrilación auricular, taquicardia, bradicardia), palpitaciones, prolongación del intervalo electrocardiográfico QT.
<i>Poco frecuentes</i>	Insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, enfermedad coronaria arterial, murmullo cardíaco, derrame pericárdico, cianosis.
<i>Frecuencia desconocida</i>	Disfunción ventricular, pericarditis, disminución de la fracción de eyección.
Trastornos vasculares	
<i>Frecuentes</i>	Hipertensión, crisis vasomotoras.
<i>Poco frecuentes</i>	Crisis hipertensiva, enfermedad arterial oclusiva periférica, claudicación intermitente, estenosis arterial de las extremidades, hematoma, arteriosclerosis.
<i>Frecuencia desconocida</i>	Shock hemorrágico, hipotensión, trombosis, estenosis arterial periférica.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
<i>Frecuentes</i>	Disnea, disnea de esfuerzo, epistaxis, tos, disfonía.
<i>Poco frecuentes</i>	Edema pulmonar, derrame pleural, neumopatía intersticial, dolor pleurítico, pleuresía, dolor faringolaríngeo, irritación de garganta.
<i>Frecuencia desconocida</i>	Hipertensión pulmonar, sibilancias, dolor orofaríngeo.

Trastornos gastrointestinales	
<i>Frecuentes</i>	Pancreatitis, molestias abdominales, distensión abdominal, dispepsia, disgeusia, flatulencia.
<i>Poco frecuentes</i>	Hemorragia gastrointestinal, melena, úlceras bucales, reflujo gastroesofágico, estomatitis, dolor esofágico, xerostomía, gastritis, sensibilidad dental.
<i>Frecuencia desconocida</i>	Úlcera gastrointestinal con perforación, hemorragia retroperitoneal, hematemesis, úlcera gástrica, esofagitis ulcerosa, sub íleo, enterocolitis, hemorroides, hernia hiatal, hemorragia rectal, gingivitis.
Trastornos hepatobiliares	
<i>Muy frecuente</i>	Hiperbilirrubinemia.
<i>Frecuentes</i>	Alteración de la función hepática.
<i>Poco frecuentes</i>	Hepatotoxicidad, hepatitis tóxica, ictericia.
<i>Frecuencia desconocida</i>	Colestasis, hepatomegalia.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
<i>Frecuentes</i>	Sudores nocturnos, eccema, urticaria, hiperhidrosis, contusiones, acné, dermatitis (incluyendo alérgica y acneiforme).
<i>Poco frecuentes</i>	Exantema exfoliativo, erupciones medicamentosas, dolor de la piel, equimosis, tumefacción facial.
<i>Frecuencia desconocida</i>	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	
<i>Frecuentes</i>	Dolor torácico osteomuscular, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor osteomuscular, debilidad muscular dolor en flanco.
<i>Poco frecuentes</i>	Rigidez osteomuscular, tumefacción articular.
<i>Frecuencia desconocida</i>	Artritis.
Trastornos renales y urinarios	
<i>Frecuentes</i>	Poliaquiuria.
<i>Poco frecuentes</i>	Disuria, urgencia miccional, nicturia.
<i>Frecuencia desconocida</i>	Insuficiencia renal, hematuria, incontinencia urinaria, cromaturia.
Trastornos del aparato reproductor y mamarios	
<i>Poco frecuentes</i>	Mastodinia, ginecomastia, disfunción eréctil.
<i>Frecuencia desconocida</i>	Induración mamaria, menorragia, tumefacción del pezón.
Trastornos generales y en el sitio de la administración	
<i>Frecuentes</i>	Fiebre, dolor torácico (incluyendo dolor de pecho no cardíaco), dolor/molestias torácicos, malestar.

<i>Poco frecuentes</i>	Edema facial, edema gravitatorio, enfermedad de tipo gripal, escalofríos, sensación de cambios en la temperatura corporal (incluyendo sensación de calor y frío).
<i>Frecuencia desconocida</i>	Edema localizado.
Exámenes complementarios	
<i>Muy frecuentes</i>	Incremento de la alanina transferasa, incremento de la aspartato aminotransferasa, incremento de la lipasa, incremento de las lipoproteínas de colesterol (incluyendo la de baja y alta densidad), incremento del colesterol total y de los triglicéridos.
<i>Frecuentes</i>	Disminución de la hemoglobina, elevación de la amilasa sanguínea, elevación de la γ -glutamilttransferasa, elevación de la creatinafosfoquinasa sanguínea, incremento de la fosfatasa alcalina en sangre, incremento de la insulina en sangre, disminución de peso, aumento de peso, disminución de las globulinas.
<i>Poco frecuentes</i>	Elevación de la lactato-deshidrogenasa sanguínea, elevación de la urea sanguínea.
<i>Frecuencia desconocida</i>	Elevación de la troponina, elevación de la bilirrubina sanguínea no conjugada, elevación de la insulinemia, disminución del péptido C de la insulina, elevación de la parathormona sanguínea.

Alteraciones de las pruebas de laboratorio

En la Tabla 13 se presentan las alteraciones clínicamente importantes o graves de los valores en pacientes adultos de las pruebas hematológicas o bioquímicas habituales.

Tabla 13: 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	Tasigna® 400 mg 2 veces al día LMC-FC N=321	Tasigna® 400 mg 2 veces al día LMC-FA N=137
Parámetros hematológicos					
Mielosupresión					
-Neutropenia	12%	11%	22%	31%	42%
-Trombocitopenia	10%	12%	9%	30%	42%
-Anemia	4%	5%	6%	11%	27%
Parámetros bioquímicos					
-Elevación de la creatinina	0%	0%	<1%	1%	<1%
-Elevación de la lipasa	9%	10%	4%	18%	18%

	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	Tasigna® 400 mg 2 veces al día LMC-FC N=321	Tasigna® 400 mg 2 veces al día LMC-FA N=137
-Elevación de la AST	1%	3%	1%	3%	2%
-Elevación de la ALT	4%	9%	3%	4%	4%
-Hipofosfatemia	8%	10%	10%	17%	15%
-Elevación de la bilirrubina (total)	4%	9%	<1%	7%	9%
Glucosa elevada	7%	7%	<1%	12%	6%
Colesterol elevado (total)	0%	1%	0%	*	*
Triglicéridos elevados	0%	<1%	0%	*	*

Porcentajes con un decimal de precisión utilizado y redondeado para integrar para presentación en esta tabla
*parámetro no recopilado

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

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

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

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

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

Las siguientes reacciones adversas han derivado de experiencia post-marketing con 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.

Frecuencia desconocida: casos de síndrome de lisis tumoral y parálisis facial han sido informados en pacientes tratados con Tassigna®.

Población pediátrica

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

Retraso del crecimiento en pacientes pediátricos:

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

Información para profesionales médicos

El producto Tassigna® 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.

SOBREDOSIFICACIÓN

Se han reportado casos aislados de sobredosificación intencional con nilotinib, en los que fue ingerido un número no determinado de cápsulas de Tassigna® 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.*

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.

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

®Marca Registrada

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

Acondicionado en:

- Novartis Pharma Stein AG - Stein, Suiza

- Novartis Farmacéutica SA - Barberà del Vallès, España.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

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

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

www.novartis.com.ar

Este Medicamento es Libre de Gluten.



CDS: 18-May-2020

Tracking Number: 2020-PSB/GLC-1097-s



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-40494973 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 45 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.10.16 21:33:48 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.10.16 21:33:49 -03:00

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.

Este medicamento ha sido prescrito sólo para usted. No se lo dé a otras personas, ya que 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 50 mg contiene:

Nilotinib50 mg
(como 55,150 mg de clorhidrato monohidratado)

Excipientes: lactosa monohidratada 39,025 mg; crospovidona 3,979 mg; poloxámero 0,796 mg; sílice coloidal anhidra 0,525 mg; estearato de magnesio 0,525 mg. *Composición de la cápsula dura:* gelatina 37,4391 mg; dióxido de titanio (E171) 0,3800 mg; óxido de hierro amarillo (E172) 0,1094 mg; óxido de hierro rojo (E172) 0,0714 mg.

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.

En este prospecto

¿Qué es Tasigna® y para qué se utiliza?

Antes de tomar Tasigna®

¿Cómo tomar Tasigna®?

Posibles efectos adversos

Información adicional

¿Cómo conservar Tasigna®?

Presentación

¿Qué es Tasigna® y para qué se utiliza?

¿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 y niños a partir de los 2 años de edad 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®

El médico controlará periódicamente su estado de salud para determinar si el tratamiento está produciendo el efecto deseado.

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”).

Su médico evaluará regularmente su tratamiento y decidirá si debe continuar tomando Tasigna®. Si se le indica que suspenda el tratamiento con Tasigna®, su médico seguirá monitoreando su LMC y le puede solicitar que vuelva a empezar el tratamiento con Tasigna® si su condición indica que esto es necesario.

Si tiene dudas sobre el modo de acción de Tasigna® o el motivo de la prescripción de este medicamento para usted o su hijo, 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®**.

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 (desordenes 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 padece 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 ha tenido alguna vez o podría tener actualmente una infección por hepatitis B. Esto se debe a que durante el tratamiento con Tasigna®, la hepatitis B puede volver a activarse. Su médico comprobará si hay signos de esta infección antes de iniciar el tratamiento con Tasigna®.

Si usted o su hijo 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.

Consulte con su médico inmediatamente o lo antes posible si usted presenta fiebre, erupción en la piel, dolor e inflamación en las articulaciones, así como cansancio, pérdida de apetito, náuseas, ictericia (coloración amarillenta en la piel), dolor en el abdomen superior derecho, materia fecal clara y orina oscura (posibles signos de reactivación de hepatitis B).

Si usted es el padre o tutor legal de un niño que está siendo tratado con Tasigna®, comuníquese de inmediato con su médico si se encuentra en alguna de las condiciones anteriores.

Uso de otros medicamentos

Tasigna® puede interferir con otros medicamentos.

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, moxifloxacin, bepridil y pimozida - medicamentos que podrían tener un efecto indeseable en la actividad eléctrica 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 trasplantados como el hígado, corazón y riñón.
- Dihidroergotamina y ergotamina – usadas para tratar la demencia y la migraña.
- 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.

Adicionalmente, informe al médico si usted está tomando antiácidos (medicamentos contra la acidez estomacal) antes de tomar Tasigna®. Los siguientes medicamentos deben tomarse separadamente de Tasigna®:

- Antiácidos llamados bloqueantes H₂ que disminuyen la producción de ácidos del estómago. Los mismos deberán ser tomados aproximadamente 10 horas antes y aproximadamente 2 horas después de tomar Tasigna®.
- Antiácidos que contienen hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio y simeticona que neutralizan la alta acidez del estómago. Los mismos deberán ser tomados aproximadamente 2 horas antes y aproximadamente 2 horas después de tomar Tasigna®.

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 aguarde 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.

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

Personas de 65 años de edad 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)

Tasigna® es un tratamiento para los niños y los adolescentes con LMC. No se tiene experiencia del uso de Tasigna® en niños menores de 2 años. Se desconocen los efectos a largo plazo de tratar a niños con Tasigna® durante períodos extensos.

Algunos niños y adolescentes que toman Tasigna® pueden tener un crecimiento más lento de lo normal. Se recomienda al médico que controle el crecimiento en las visitas regulares.

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 y por dos semanas luego de la última dosis,** ya que podría ser perjudicial para su bebé. Si usted está amamantando, 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.

¿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 adultos:

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

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

Niños y adolescentes:

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

La dosis total diaria no debe superar 800 mg.

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 espere al menos 1 hora antes de comer de nuevo.

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

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 Tassigna®

Siga tomando Tassigna® todos los días mientras el médico se lo indique. Este es un tratamiento a largo plazo.

Su médico puede considerar suspender su tratamiento con Tassigna® basándose en criterios específicos.

Si tiene dudas acerca de la duración del tratamiento con Tassigna®, consulte con el médico.

Si toma más Tassigna® de lo debido

Si usted ha tomado más cápsulas duras de Tassigna® 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 Tassigna®

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 Tassigna®

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

Si su médico le recomienda que suspenda el tratamiento con Tassigna®

Su médico evaluará regularmente su tratamiento con un análisis específico y decidirá si debe continuar tomando Tassigna®. Si se le indica que suspenda el tratamiento con Tassigna®, su médico continuará monitoreando cuidadosamente su LMC antes, durante y después de haber discontinuado Tassigna® y le puede solicitar que vuelva a empezar el tratamiento con Tassigna® si su condición indica que esto es necesario.

Posibles efectos adversos

Como con todos los medicamentos, los pacientes tratados con Tassigna® 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 Tassigna®, 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.

- Dolor de pecho o malestar, tensión arterial alta o baja, ritmo cardíaco irregular (rápido o lento), palpitaciones, desmayo, palidez de labios, encías o piel (signos de trastornos cardíacos).
- Aumento rápido de peso, hinchazón de manos, tobillos, pies o rostro (signos de retención de líquidos).
- Dificultad para respirar, dolor al respirar, tos, sibilancias con o sin fiebre (signos de trastornos pulmonares).
- Fiebre, moretones o hemorragias sin explicación, infecciones frecuentes o severas, debilidad sin causa aparente (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, cambios en la vista, 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, color anormal de la orina (signos de trastornos del riñón o del tracto urinario).
- Trastornos en la visión incluyendo visión borrosa, visión doble o percepción de destellos de luz, disminución de la agudeza visual o pérdida de la vista, sangrado ocular, aumento de la sensibilidad de los ojos a la luz, dolor ocular, enrojecimiento, picazón o enrojecimiento de los ojos, sequedad ocular, hinchazón o picazón en los párpados (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).
- Bultos rojizos dolorosos, enrojecimiento de la piel, descamación, ampollas o dolor (signos de trastornos de la piel).
- Dolor de articulaciones y músculos (signos de dolor osteomuscular).
- 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 (signos de vértigo).
- Náuseas, falta de aire, ritmo cardíaco irregular, orina oscura, cansancio y/o malestar 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).

- Reactivación de la infección hepatitis B cuando ha tenido hepatitis B (una infección del hígado) en el pasado.

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

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

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

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

Poco frecuentes: Afectan a menos de 1 cada 100 pacientes

Otros posibles efectos adversos

En caso de que los efectos adversos enumerados a continuación se agraven, informe a su médico.

Algunos efectos secundarios son *muy frecuentes*.

- Dolor abdominal, náuseas, vómitos.
- Estreñimiento, diarrea.
- Dolor de cabeza.
- Cansancio / falta de energía.
- Pérdida del cabello.
- Picazón, piel seca y sarpullido.
- Dolor musculoesquelético, dolor muscular, dolor en las extremidades, dolor en las articulaciones, dolor de huesos y dolor de columna tras la suspensión del tratamiento con Tassigna®.

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

Algunos efectos secundarios son *frecuentes*.

- Infecciones respiratorias del tracto superior.
- Malestar estomacal después de comer, flatulencia.
- Dolor de hueso, espasmos musculares, debilidad muscular.
- Dolor, incluyendo dolor de espalda, cuello y en las extremidades, dolor o molestias en el costado del cuerpo.
- Acné, piel verrugosa, disminución de sensibilidad en la piel, urticaria, sudoración excesiva o nocturna.
- 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.
- Retraso del crecimiento en niños y adolescentes

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

Algunos efectos secundarios son *poco frecuentes*.

- Boca seca, llagas.
- Dolor mamario.
- Gota
- Aumento del apetito.
- Trastornos de la atención.
- Trastornos en la erección, crecimiento de mamas en hombres.
- Síntomas de tipo gripal.
- Dolor de garganta.
- Neumonía, bronquitis, infección del tracto urinario, aftas orales o vaginales, infecciones por el virus del Herpes.
- Rigidez muscular y articular, hinchazón de las articulaciones.
- 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.**

En muy pocos pacientes tratados con Tassigna® se han registrado estos otros efectos secundarios:

- Alergia (hipersensibilidad) a Tassigna®.
- Síndrome de manos y pies (enrojecimiento y/o hinchazón y posiblemente descamación de las palmas de las manos y plantas de los pies), psoriasis (parches de piel engrosada de color rojo/plata), aumento de la sensibilidad de la piel a la luz, infecciones fúngicas en los pies, quistes cutáneos, decoloración de la piel, adelgazamiento o engrosamiento de la piel y engrosamiento de la capa más exterior de la piel.
- Dificultad para oír, dolor de oídos, ruidos (timbre) en los oídos.
- Inflamación articular.
- Trastornos emocionales, pérdida de memoria.
- Incontinencia urinaria.
- Enterocolitis (inflamación intestinal).
- Hemorroides, abscesos anales.
- Sensación de endurecimiento de las mamas, inflamación de los pezones, menstruación abundante.
- Sangrado de encías, ablandamiento o inflamación de encías, verrugas orales.
- Impulso de mover una parte del cuerpo (comúnmente la pierna) para detener sensaciones molestas.
- Parálisis de cualquier músculo de la cara

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

Durante el tratamiento con Tassigna®, puede obtener parámetros sanguíneos anormales, como:

- disminución del nivel de células sanguíneas (glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas) o de la hemoglobina
- aumento en el número de plaquetas o glóbulos blancos, o un tipo específico de glóbulos blancos (eosinófilos) en la sangre
- aumento de los niveles de bilirrubina o enzimas hepáticas (función hepática)

- aumento de los niveles de lipasa o amilasa (función pancreática)
- aumento de los niveles de otras enzimas (fosfatasa alcalina, lactato deshidrogenasa o creatina fosfoquinasa)
- aumento del nivel de creatinina o urea (función renal)
- niveles altos o bajos de azúcar
- nivel alto de grasa en la sangre (incluyendo colesterol)
- aumento del nivel de potasio, calcio, fósforo o ácido úrico
- disminución del nivel de magnesio, potasio, sodio, calcio o fósforo
- cambio en las proteínas sanguíneas (nivel bajo de globulinas o presencia de paraproteínas)
- nivel alto de hormona paratiroidea (una hormona que regula los niveles de calcio y fósforo), nivel sanguíneo bajo o alto de insulina (una hormona que regula el nivel de azúcar).

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

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

¿Cómo conservar Tassigna®?

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

®Marca Registrada

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

Acondicionado en:

- Novartis Pharma Stein AG - Stein, Suiza

- Novartis Farmacéutica SA - Barberà del Vallès, España.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

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

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

www.novartis.com.ar

Este Medicamento es Libre de Gluten.



BPL: 18-May-2020

Tracking Number: 2020-PSB/GLC-1097-s



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-40494973 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.10.16 21:33:15 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.10.16 21:33:16 -03:00