



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-6007-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 11 de Junio de 2018

Referencia: 1-0047-0000-001946-18-2

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-001946-18-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TASIGNA / NILOTINIB Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, NILOTINIB 150 mg – 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 Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

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: CAPSULAS DURAS, NILOTINIB 150 mg – 200 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-23305859-APN-DERM#ANMAT; e información

para el paciente obrante en el documento IF-2018-23306209-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.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-001946-18-2

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.06.11 09:22:49 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUI
3071517564
Date: 2018.06.11 09:22:51 -03'00'



ORIGINAL

PROYECTO DE PROSPECTO POR TRIPLICADO

Novartis

**TASIGNA®
NILOTINIB**

Cápsulas duras
Venta bajo receta archivada

Industria Suiza

FÓRMULA

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 tirosín-quinasa. Código ATC: L01XE08.

INDICACIONES

Tasigna® está indicado para:

- El tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica cromosoma Filadelfia positivo (LMC Ph+) de reciente diagnóstico en fase crónica (FC).
- El tratamiento de la LMC Ph+ en FC y en fase acelerada (FA) en pacientes adultos con resistencia o intolerancia a por lo menos 1 tratamiento previo, incluido el tratamiento con 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 une fuertemente al dominio de unión de ATP, de forma que resulta un potente inhibidor de BCR-ABL nativo y mantiene su actividad contra 32 de 33 formas mutadas de

IF-2018-23305859-APN-DERM#ANMAT

BCR-ABL resistentes al imatinib. Como consecuencia de dicha actividad, el nilotinib inhibe selectivamente la proliferación e induce la apoptosis de líneas celulares y de células leucémicas primarias Ph⁺ de pacientes con LMC. En los modelos murinos de LMC, el nilotinib, en monoterapia oral, reduce la carga tumoral y prolonga la supervivencia.

Farmacodinamia (FD)

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

Tabla 1 Perfil quinásico de nilotinib (fosforilación CI₅₀ nM)

BCR-ABL	PDGFR	KIT
20	69	210

Farmacocinética

Absorción

Las concentraciones máximas de nilotinib se alcanzan 3 horas después de la administración oral. La absorción de nilotinib tras la administración oral es de 30% aproximadamente. La biodisponibilidad absoluta de nilotinib no ha sido determinada. Comparado con una solución oral (pH de 1,2 a 1,3), la biodisponibilidad relativa de las cápsulas de nilotinib es aproximadamente 50%. Cuando Tasigna[®] se administra con alimentos a voluntarios sanos, la C_{máx} (concentración plasmática máxima) y el ABC (área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo) de nilotinib aumentan en un 112% y un 82%, respectivamente, en comparación con la administración en ayunas. La administración de Tasigna[®] 30 minutos o 2 horas después de una comida aumentó la biodisponibilidad de nilotinib en un 29% y 15%, respectivamente (ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN", "PRECAUCIONES" e "Interacciones"). La absorción de nilotinib (biodisponibilidad relativa) podría resultar reducida en aproximadamente 48% y 22% en pacientes con gastrectomía total y parcial, respectivamente.

Distribución

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

Biotransformación/Metabolismo

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

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imrtzian
 Dir. de Asuntos Regulatorios
 C.A.B. 3020005859/SEN-
 Apoderado

2

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

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

Respuesta Molecular Mayor (RMM)

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

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

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

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

Tabla 2 Tasa de RMM

	Tasigna® 300 mg 2 veces al día N=282 N (%)	Tasigna® 400 mg 2 veces al día N=281 N (%)	Imatinib 400 mg 1 vez al día N=283 N (%)
RMM a 12 meses	125 (44,3) ¹	120 (42,7) ¹	63 (22,3)
IC 95% para respuesta	[38,4;50,3]	[36,8;48,7]	[17,6;27,6]
RMM a 24 meses	174 (61,7) ¹	166 (59,1) ¹	106 (37,5)

Novartis Argentina S.A.
Dr. Sergio Imitzian
Dir. de Atención al Paciente 23006859-APN-DERM#ANMAT
Coordinador Técnico M.N. 11521
Apuderau

IC 95% para respuesta	[52,5;64,3]	[53,1;64,9]	[31,8;43,4]
RMM a 36 meses	165 (58,5) ¹	161(57,3) ¹	109 (38,5)
IC 95% para respuesta ²	[52,5;64,3]	[51,3;63,2]	[32,8;44,5]
RMM a 48 meses	169 (59,9) ¹	155 (55,2)	124(43,8)
IC 95% para respuesta ³	[54,0;65,7]	[49,1;61,1]	[38,0;49,8]
RMM a 60 meses	177 (62,8)	172 (61,2)	139 (49,1)
IC 95% para respuesta ⁴	[56,8;68,4]	[55,2; 66.9]	[43,2;55.1]

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

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

³ Sólo 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).

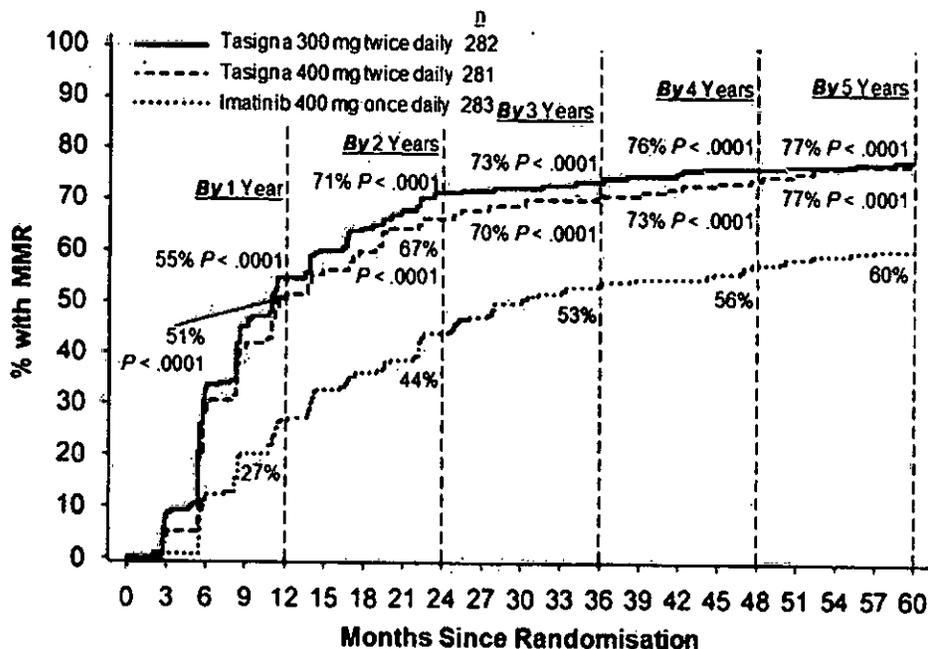
Las tasas RMM en diferentes momentos (incluyendo pacientes que alcanzaron RMM en ese momento o antes como respondedores) son presentadas en la incidencia acumulativa de RMM (Figura 1).

Figura 1 Incidencia acumulativa de RMM


Novartis Argentina S.A.
 Fátima Sergio Imantzián
 Dir. de Asuntos Regulatorios
 Colegiado Técnico M.N. 11521
 Apoderado

5

IF-2018-23305859-APN-DERM#ANMAT



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

En un análisis retrospectivo, el 91 % (234/258) de los pacientes en el grupo de 300 mg de nilotinib dos veces al día alcanzó niveles de BCR-ABL $\leq 10\%$ a los 3 meses de tratamiento en comparación con el 67 % (176/264) de los pacientes en el grupo de 400 mg de imatinib una vez al día. Los pacientes con niveles de BCR-ABL $\leq 10\%$ a los 3 meses de tratamiento muestran una mayor sobrevida global a los 60 meses en comparación con aquellos que no alcanzaron ese nivel de respuesta molecular (97 % frente a vs. 82 % respectivamente [p = 0,0116]).

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

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

Novartis Argentina S.A.
Farm. Seminario Mirizian
Calle 50, P.O. Box 11521
Buenos Aires, Argentina
6
DERM#ANMAT

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

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

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

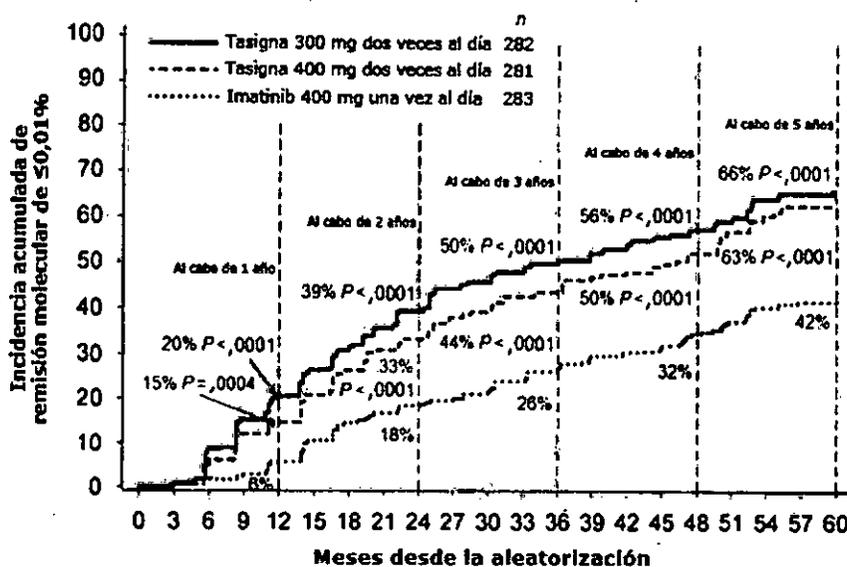
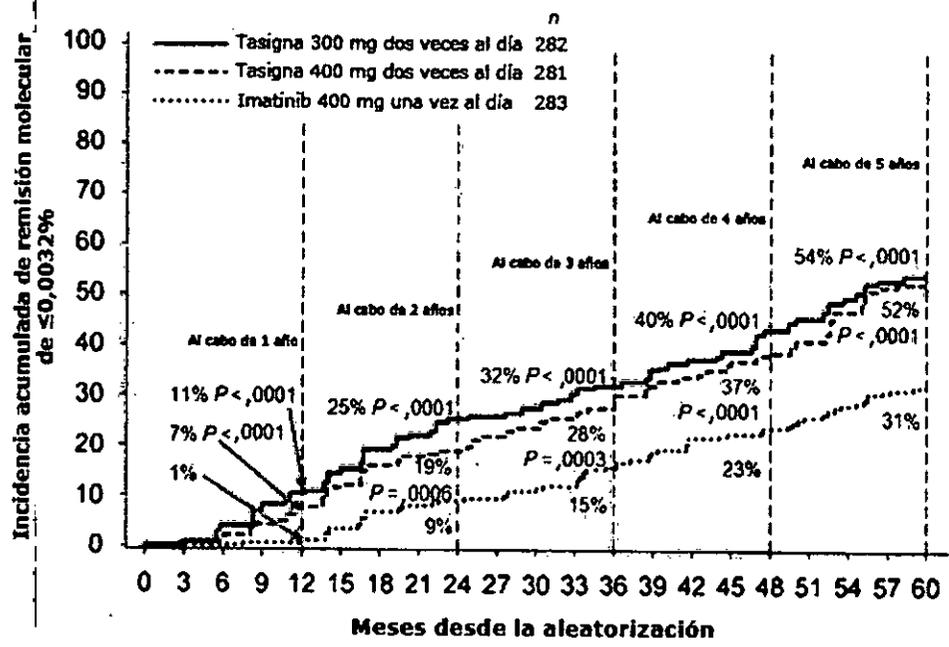


Figura 3 Incidencia acumulativa de respuesta molecular de $\leq 0,0032\%$ (reducción 4,5 log)

Novartis Argentina S.A.
 Camino Saenz Amizian
 Dir. de Asuntos Regulatorios
 C.A. 2018-23305859-2 APN-DERM#ANMAT
 Aprobado



Duración de la RMM

Basado en las estimaciones de Kaplan-Meier de la duración de RMM, las proporciones de pacientes que lograron RMM mantuvieron la respuesta después de los 60 meses entre los pacientes que lograron RMM fue 93,4% (95% IC: 89,9%96,9%) en el grupo recibiendo 300 mg de nilotinib 2 veces al día, 92,0% (95% IC: 88,2%95,8%) en el grupo recibiendo 400 mg de nilotinib 2 veces al día y 89,1% (95% IC: 84,2%94,0%) en el grupo recibiendo 400 mg de imatinib 1 vez al día.

Respuesta citogenética completa (RCC)

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

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

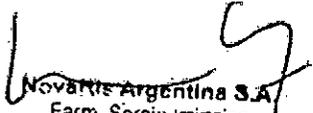

 Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imrtzian
 Of. de Resp. Reg. 3010 PN-DERM#ANMAT
 Control. Técnico. M.N. 11521
 Apoderado

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

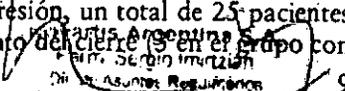
Duración de RCC

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

Progresión a FA/CB bajo el tratamiento

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

Incluyendo la evolución clonal como criterio de progresión, un total de 25 pacientes progresaron a FA o CB bajo tratamiento en el momento del cierre del estudio en el grupo con


 IF-2018-2301839-APN-**DERM#ANMAT**
 9



ORIGINAL

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 del 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 mejor tasa acumulada de RMC 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 criterio de valoración secundario fue el seguimiento a largo plazo del criterio de valoración principal a 48 meses. Los análisis realizados para evaluar los distintos niveles de respuesta molecular alcanzados hasta el cambio de tratamiento en los pacientes que no presentaban la correspondiente respuesta al inicio indicó que el cambio 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

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imizian
Dr. de Estudios Regulatorios
Codirección Técnica M.N. 11527
Apoderado

11

IF-2018-23305859-APN-DERM#ANMAT



ORIGINAL

	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 ciego, para determinar la eficacia de Tasigna® (400 mg 2 veces al día) en pacientes con diagnóstico de LMC con resistencia o intolerancia al imatinib, en grupos terapéuticos separados para la LMC en fase crónica o fase acelerada. Los datos de eficacia se basan en 321 pacientes en fase crónica y 137 pacientes en fase acelerada que fueron reclutados en el estudio. La duración mediana de tratamiento fue de 561 días y de 264 días, respectivamente (ver "Tabla 6"). Tasigna® se administró continuamente (2 veces al día, 2 horas después de la comida y sin alimento adicional durante 1 hora como mínimo), salvo si se apreciaban signos de una reacción adversa o de progresión de la enfermedad. Se permitió el aumento de la dosis hasta 600 mg 2 veces al día.

Tabla 6 Duración de la exposición con Tasigna®

	Fase crónica N=321	Fase acelerada N=137
--	-----------------------	-------------------------

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 OHT 2016-02305890-APN-DERM#ANMAT
 Director Técnico M.N. 11521
 Apoderado

12



ORIGINAL

Duración mediana del tratamiento, en días (percentiles 25-75).	561 (196-852)	264 (115-595)
--	------------------	------------------

La resistencia a imatinib fue definida como falta de respuesta hematológica completa (después de 3 meses), de respuesta citogenética (después de 6 meses), de respuesta citogenética mayor (después de 12 meses) o progresión de enfermedad luego de una respuesta citogenética o hematológica previa.

La intolerancia a imatinib sin respuesta citogenética mayor (RCM) incluye pacientes que habían suspendido imatinib debido a toxicidad y que no tuvieron RCM al momento de ser aceptados en el estudio.

En general, el 73% de los pacientes tenía resistencia a imatinib y el 27% presentaba intolerancia a ese fármaco. La mayoría de los pacientes tenía amplios antecedentes de LMC que incluían un tratamiento extenso previo con otro antineoplásico, como imatinib, hidroxiurea, interferón, y algunos habían sido objeto de trasplante con células madre sin éxito (ver "Tabla 7"). La mediana de la dosis mayor previa de imatinib había sido de 600 mg/día en los pacientes en FC y en FA, la mayor dosis previa de imatinib fue ≥ 600 mg/día en el 74% de los pacientes, y un 40% de los pacientes recibió dosis de imatinib ≥ 800 mg/día.

Tabla 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 (519-1,488)	857 (424-1,497)
Hidroxiurea previa	83%	91%
Interferón previo	58 %	50%
Trasplante previo	7%	8%

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

En los pacientes en FC, el principal criterio de evaluación fue la remisión citogenética mayor (RCM), definida como eliminación (remisión citogenética completa, RCC) o reducción significativa a $<35\%$ de células Ph⁺ metafase (respuesta citogenética parcial) de células hematopoyéticas Ph⁺. Como criterio secundario se evaluó la remisión hematológica completa (RHC) en los pacientes en FC. En los pacientes en fase acelerada, el criterio principal de evaluación fue la remisión hematológica

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sermín Imizian
IF-2016-23365850-APN-13-
Director Técnico M.N. 11521
Aprobado

ORIGINAL



confirmada general (RH), definida como una «remisión hematológica completa o ausencia de signos de leucemia o de reversión a la fase crónica».

Fase crónica: El porcentaje de RCM en los 321 pacientes en fase crónica fue del 59%. La mayoría de los pacientes que respondieron lograron una RCM rápida en un plazo de 3 meses (mediana de 2,8 meses) de comenzar el tratamiento con Tassigna® y éstos fueron sostenidos. La tasa de RCC fue 44%. La mediana del tiempo transcurrido hasta lograr la RCC era un poco superior a 3 meses (3,3 meses). De los pacientes que lograron la RCM, el 77% (IC 95%: 71% al 84%) la mantenían a los 24 meses. Aún no se ha alcanzado la mediana de duración de la RCM. De los pacientes que lograron la RCC, el 84% (IC 95%: 77%-91%) la mantenían a los 24 meses. Aún no se ha alcanzado la mediana de la duración de la RCC.

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

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

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

En la tabla 8 se presentan los porcentajes de remisión en ambos grupos terapéuticos.

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

Tabla 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 95 %)	-	-	-	56 (35-75)	55 (45-65)	55 (47-64)
Completa	90 (79-97)	72 (64-79)	76 ¹ (70-82)	37	30	31
SSL	-	-	-	15	11	12
Retorno a la fase crónica	-	-	-	4	14	12
Respuesta citogenética (%)						
Importante (IC 95 %)	66 (56-76)	56 (49-63)	59 (54-65)	41 (22-61)	30 (22-40)	32 (24-41)
Completa	51	41	44	30	19	21
Parcial	16	15	15	11	11	11

SSL = sin signos de leucemia/respuesta medular.

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 al imatinib.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Luzzati
Of. de Asesor. Regulador
Confitec. Técnica N.º 1152
ApoDER30C

14

ORIGINAL



En el estudio de Fase II también se incluyeron grupos de tratamiento separados a fin de estudiar Tasigna® en un grupo de pacientes en fase crónica o fase acelerada que hubiesen recibido de antemano múltiples tratamientos con algún inhibidor de tirosinquinasa, además del imatinib. De estos pacientes, 30/36 (el 83%) presentaban resistencia terapéutica. En 22 pacientes en fase crónica en los que se evaluó la eficacia, Tasigna® indujo un porcentaje de RCM del 32% y un porcentaje de RHC del 50%. En 11 pacientes en fase acelerada en los que se evaluó la eficacia, el tratamiento indujo un porcentaje de RH general igual al 36%.

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

Se llevó a cabo un estudio abierto de Fase III en pacientes tratados previamente con terapia con imatinib, durante al menos 2 años. Los pacientes fueron randomizados 1:1 ya sea para recibir nilotinib 400 mg dos veces al día (n=104) o para continuar con el tratamiento con imatinib a la misma dosis (400/600 mg diariamente) conforme a lo administrado con anterioridad a la randomización (n=103).

Los pacientes que fueron enrolados en el estudio tuvieron una CCyR documentada por médula ósea (prueba citogenética estándar) o sangre periférica BCR-ABL <1% IS y enfermedad persistente demostrada por dos pruebas PCR positivas, que se realizaron durante los últimos 9 meses y tuvieron al menos 8 semanas de diferencia.

El criterio de valoración primario fue la tasa de mejor nivel de BCR-ABL indetectable acumulado confirmado con una sensibilidad de la muestra de $\geq 4,5$ veces por debajo del estado inicial estandarizado durante los primeros 12 meses del estudio. La tasa de mejor nivel de BCR-ABL indetectable acumulado confirmado al Mes 24 fue un criterio de valoración secundario principal. Al ingresar al estudio, el 25% de los pacientes que recibieron imatinib durante al menos 2 años no tuvieron MMR.

El criterio de valoración primario no alcanzó significancia estadística en el momento predeterminado de los primeros 12 meses ($p=0,1083$). Las tasas de mejor nivel de BCR-ABL indetectable acumulado confirmado igualadas al Mes 24 en las ramas de tratamiento nilotinib e imatinib fueron del 22,1% y 8,7% respectivamente, (nominal $p=0,0087$). En pacientes tratados con imatinib que no tuvieron MMR después de 2 años de tratamiento, un cambio en la terapia a nilotinib resultó en el 83,3% de aquellos pacientes que tuvieron MMR versus el 53,6% para aquellos pacientes que continuaron en la terapia con imatinib (nominal $p=0,0342$).

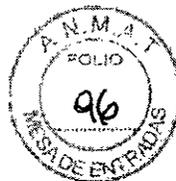
El perfil de seguridad observado a una dosis total diaria de 400 mg es coherente con los estudios previos que utilizaron este régimen (ver "REACCIONES ADVERSAS").

Discontinuación del tratamiento en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica de reciente diagnóstico que lograron una respuesta molecular profunda y sostenida

En un estudio abierto, multicéntrico y de una sola rama, 215 pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica que recibieron un tratamiento de primera línea con Tasigna® durante ≥ 2 años y alcanzaron una RM4.5 (según los resultados del ensayo

Mossolis Argentina S.A.
Carm. Sergio Imirtzian 15
Dir. de Asesoría Regulatoria
Cndir 20180233058592 APN-DERM#ANMAT
Apostado

ORIGINAL



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» (TFR) tras lograr una respuesta molecular profunda 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 $\leq 0,01\%$ IS), mantenida durante un año.
- La última determinación indicaba una RM4.5 (BCR-ABL / ABL $\leq 0,0032\%$ IS).
- No más de dos determinaciones con valor entre RM4 y RM4.5 ($0,0032\%$ IS $<$ BCR-ABL / ABL $\leq 0,01\%$ IS).

La mediana de edad del grupo de pacientes que ingresaron en la fase de TFR era de 55 años. El porcentaje de mujeres era de 49,5%, y el 21,1% de los pacientes tenían ≥ 65 años. La mediana de la intensidad de 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 TFR. El monitoreo se realizaba cada 2 semanas ante la pérdida de RM4.0. El monitoreo quincenal dejaba de hacerse frente a alguna de 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 TFR debía reanudar el tratamiento con Tasigna® a 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 TFR (si un paciente necesitaba reanudar el tratamiento se consideraba no respondedor). De los 190 pacientes que ingresaron en la fase TFR, 98 (51,6% [IC del 95%: 44,2; 58,9]) se encontraban en RMM en TFR al cabo de 48 semanas.

Ochenta y ocho pacientes (46,3%) abandonaron la fase TFR 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 TFR debido a la pérdida de la RMM, 86 reanudaron el tratamiento con Tasigna® y 2 se discontinuaron permanentemente del estudio.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Estudios Clínicos
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

16

2004-09-08-000000000000-APN-DERM#ANMAT

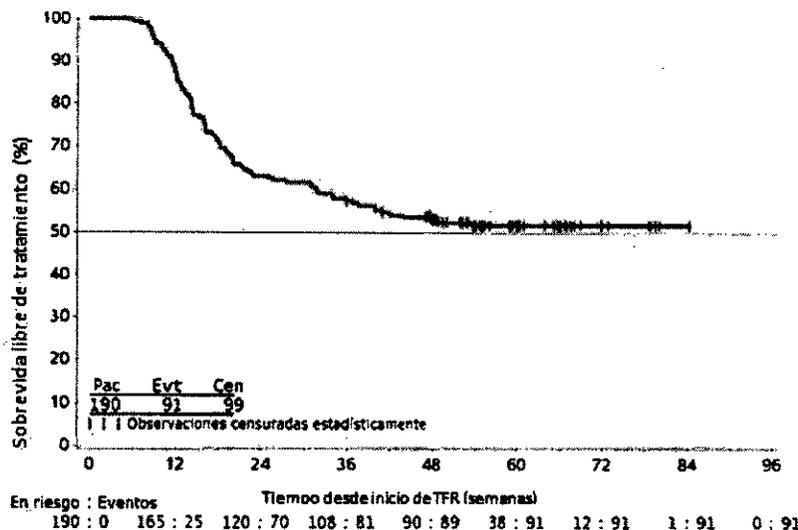


De los 86 pacientes que reiniciaron el tratamiento, 85 (98,8%) recuperaron la RMM (un paciente abandonó definitivamente el estudio por decisión propia) y 76 (88,4%) habían recuperado la RM4.5 en el momento del cierre de la base de datos.

La estimación de Kaplan-Meier (KM) de la mediana de tiempo hasta recuperar 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 del reinicio 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 del reinicio era de 90,9% (IC del 95%: 83,2; 96,0).

De los 190 pacientes en fase TFR, 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).

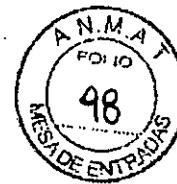
Figura 4 Estimación de Kaplan-Meier de la sobrevida libre de tratamiento tras el comienzo de la TFR (población completa de análisis)



Discontinuación del tratamiento en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que lograron una respuesta molecular profunda y sostenida con TASIGNA después de un tratamiento previo con imatinib

En un estudio abierto, multicéntrico y una sola rama, 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 alcanzar RM4.5 documentada al momento de cambiar a 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

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Amunizian
 Dir. de Marketing 2018-00000889-APN-DERM#ANMAT
 Correo Técnico M.N. 11521
 Apoderado



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 TFR después de lograr una respuesta molecular profunda 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 TFR era de 56 años. El porcentaje de pacientes mujeres fue de 55,6%, y 27,8% de los pacientes tenían \geq 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 TFR, respectivamente.

Se consideró que los pacientes que ingresaban en la fase de TFR pero presentaban dos determinaciones consecutivas de BCR-ABL/ABL $>$ 0,01% IS tenían una pérdida confirmada de la RM4.0 por lo que debían reiniciar el tratamiento con Tasigna®. Los pacientes que perdían la RMM en la fase de TFR 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 primario fue la proporción de pacientes sin pérdida confirmada de 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 TFR, 73 (57,9% [IC del 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 TFR.

De los 53 pacientes que discontinuaron la fase de TFR 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 reiniciaron el tratamiento con Tasigna® debido a una pérdida confirmada de la RM4.0 o a la pérdida de la RMM durante la fase de TFR, 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 con Tasigna® hasta alcanzar RM4.0 o la RM4.5 fue 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 TFR, 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

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imitzian

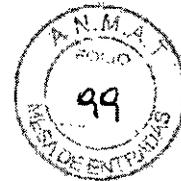
18

DIR 2018-02300859-APN-DERM#ANMAT

Conductor Técnico M.N. 11521

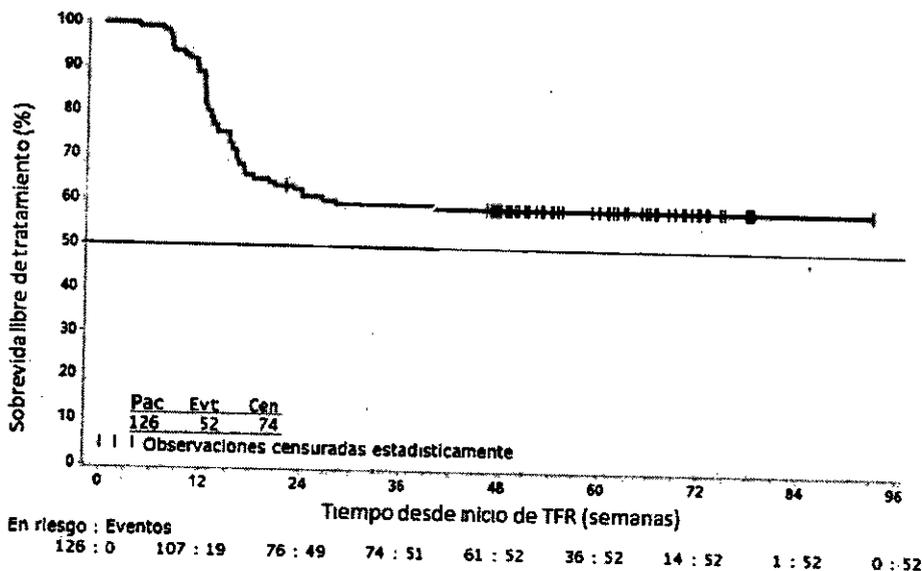
Apoderado

ORIGINAL



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 TFR (población completa de análisis)



Datos de toxicidad preclínica

El nilotinib ha sido objeto de estudios de seguridad farmacológica, de toxicidad tras dosis repetidas, de genotoxicidad, de toxicidad en la reproducción (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

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

Los estudios de toxicidad con dosis repetidas de hasta 4 semanas de duración en perros y de hasta 9 meses de duración en macacos revelaron que el hígado es el órgano de afectación principal de la toxicidad del nilotinib. Entre las anomalías observadas cabe citar una mayor actividad de la alanina-aminotransferasa y la fosfatasa alcalina y signos histopatológicos (principalmente hiperplasia o hipertrofia de las células sinusoides o células de Kupffer, hiperplasia de los canales biliares y

NOVARTIS ARGENTINA S.A. 19
R-2019-23605860-APN-DERM#ANMAT
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirecto Técnico M.N. 11521
ApoDERado

ORIGINAL



fibrosis periportal). En general, en bioquímica clínica, las variaciones revertían por completo al cabo de un período de recuperación de 4 semanas; las anomalías histológicas revertían sólo parcialmente. Las exposiciones a dosis inferiores asociadas con afectación hepática fueron menores que las que se observan en los seres humanos con 800 mg/día. Se registraron solamente anomalías hepáticas sin importancia en las ratas o ratones tratados por espacio de hasta 26 semanas. En ratas, perros y monos se apreciaron aumentos reversibles en las concentraciones de colesterol.

Carcinogenicidad y mutagenicidad

Estudios de genotoxicidad en sistemas bacterianos *in vitro* y en sistemas mamíferos *in vivo* o *in vitro*, con y sin activación metabólica, no revelaron evidencia alguna de potencial mutagénico del nilotinib.

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

El órgano blanco principal para las lesiones no-neoplásicas fue el útero (dilatación, ectasia vascular, hiperplasia de las células endoteliales, inflamación y/o hiperplasia epitelial).

En la semana 26 el estudio de carcinogenicidad en ratones Tg.rasH2, en el cual nilotinib fue administrado a las dosis de 30, 100 y 300 mg/kg/día, fueron detectados papilomas dérmicos/carcinomas a la dosis de 300 mg/kg, representando aproximadamente de 30 a 40 veces (basados en ABC) la exposición humana a la dosis máxima aprobada de 800 mg/día (administrados como 400 mg dos veces al día). El nivel de efecto no observado para las lesiones dérmicas neoplásicas fue de 100 mg/kg/día, representando aproximadamente 10 a 20 veces la exposición humana a la dosis máxima aprobada de 800 mg/día (administrados como 400 mg dos veces al día). El órgano blanco principal para las lesiones no-neoplásicas fue la piel (hiperplasia epidérmica), crecimiento de dientes (degeneración/atrofia del esmalte de los incisivos superiores e inflamación de encías/epitelio odontogénico de incisivos) y el timo (incrementada incidencia y/o severidad en la disminución 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

El nilotinib absorbe la luz en el espectro UV-B y UV-A, se distribuye en la piel y presenta potencial fototóxico *in vitro*. Sin embargo, no se ha observado

Novartis Argentina S.A. 20
Farm. Benignimizia
DHE-2018-2240-580 APN-DERM#ANMAT
Codirector Técnico M.N. 1152
ADU/eradu

ORIGINAL



forotoxicidad *in vivo*. Por consiguiente, el riesgo de que nilotinib cause fotosensibilización en los pacientes es muy pequeño.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

Tasigna® está disponible en dos concentraciones (150 y 200 mg). El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide crónica.

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

Se recomienda monitorear sistemáticamente la respuesta al tratamiento con Tasigna® en los pacientes con LMC Ph+ y cuando se modifique la terapia a fin de identificar las respuestas subóptimas, la pérdida de la respuesta a la terapia, la falta de cumplimiento del tratamiento por parte del paciente, así como posibles interacciones farmacológicas. El adecuado tratamiento de la LMC dependerá de los resultados de este monitoreo.

Pacientes seleccionados como objetivo en general

Posología en 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 con LMC Ph+ en fase crónica de reciente diagnóstico que han logrado una respuesta molecular profunda 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 profunda 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 transcriptos de BCR-ABL y hemograma completo (incluida la fórmula leucocitaria) mensualmente durante un año, cada 6 semanas durante el segundo año y cada 12 semanas de allí en más. Se debe realizar el monitoreo de los niveles de transcriptos de BCR-ABL con un test diagnóstico de tipo cuantitativo, validado para la medición de los niveles de respuesta molecular de acuerdo a la Escala Internacional (IS) con una sensibilidad de al menos RM 4.5.

Para los pacientes que pierdan una RM4.0 pero no la Respuesta Molecular Mayor (RMM) durante la fase libre de tratamiento, se deben monitorear los niveles de transcriptos de BCR-ABL cada 2 semanas hasta que los niveles regresen a un rango de RM4.0 y RM4.5. Los pacientes que mantengan los niveles de BCR-ABL entre la

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Amizian 21
Dir. PP-2018-20305866-APN/DERM#ANMAT
Coordinador Técnico M.N. 11521
ApoDERAACU

ORIGINAL



RMM y RM4.0 por un mínimo de 4 mediciones consecutivas pueden volver al esquema de monitoreo original.

Los pacientes que pierdan la RMM deben reiniciar 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 de 400 mg una vez al día si el paciente había reducido la dosis antes de la discontinuación del tratamiento. Los pacientes que reiniciaron el tratamiento con Tasigna® deben ser monitoreados mensualmente para los niveles de transcriptos de BCR-ABL hasta que se re-establezca la RMM (ver "ADVERTENCIAS", "PRECAUCIONES" y "Estudios clínicos").

Posología en LMC Ph+ en FC o en Fase Acelerada (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 los pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que han logrado una respuesta molecular profunda y sostenida (RM 4.5) con TASIGNA después de la terapia previa con imatinib.

Puede 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 profunda 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 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 (IS) 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 MR 4.0) o con pérdida de RMM deben reiniciar 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 RM 4.0 anteriores (ver "ADVERTENCIAS", "PRECAUCIONES" y "Estudios clínicos").

Recomendaciones de vigilancia y ajustes de la dosis

Movartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11621
22
IF-2018-2996859-APN-DERM#ANMAT



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

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

Debido a la posible ocurrencia de síndrome de lisis tumoral (SLT) se recomienda la corrección de la deshidratación clínicamente significativa y el tratamiento de los niveles altos de ácido úrico antes de iniciar la terapia con Tasigna®.

Puede ser necesario suspender transitoriamente la administración o reducir la dosis de Tasigna® en caso de toxicidad hematológica (neutropenia, trombocitopenia) sin relación con la enfermedad de base (ver "Tabla 9").

Tabla 9 Ajustes posológicos debidos a neutropenia y trombocitopenia

<p>LMC en FC recién diagnosticada, tratada con 300 mg 2 veces al día</p> <p>LMC en FC en pacientes resistentes o intolerantes, tratados con 400 mg 2 veces al día</p>	<p>CAN* $<1 \times 10^9/L$ ó cifra de plaquetas $<50 \times 10^9/L$</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Suspenda Tasigna® y vigile el hemograma. 2. Reanude en un plazo de 2 semanas con la dosis previa cuando la CAN sea $>1 \times 10^9/L$ ó la cifra de plaquetas $>50 \times 10^9/L$. 3. Si las cifras del hemograma permanecen bajas, puede ser necesario reducir la dosis a 400 mg 1 vez al día.
<p>LMC en FA en pacientes resistentes o intolerantes, tratados con 400 mg 2 veces al día.</p>	<p>CAN* $<0,5 \times 10^9/L$ ó cifra de plaquetas $<10 \times 10^9/L$</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Suspenda Tasigna® y vigile el hemograma. 2. Reanude en un plazo de 2 semanas con la dosis previa cuando la CAN sea $>1,0 \times 10^9/L$ ó la cifra de plaquetas $>20 \times 10^9/L$. 3. Si las cifras del hemograma permanecen bajas, puede ser necesario reducir la dosis a 400 mg 1 vez al día.

*CAN = cifra absoluta de neutrófilos.

En caso de toxicidad no hematológica clínicamente significativa, moderada o grave, se debe suspender la administración de Tasigna®, y los pacientes deben ser monitoreados y tratados adecuadamente. Una vez resuelta la toxicidad, se puede reanudar el tratamiento a una dosis de 400 mg 1 vez al día en pacientes adultos, si la última dosis fue de 300 mg dos veces al día en pacientes adultos recién

Novartis Argentina S.A. 23
Farm. Sergio Imirtzi
IF 0018-33305859-ADN-DERM#ANMAT
Codirector Técnico: M.N. 11521
A0006800



diagnosticados con LMC en FC o 400 mg dos veces al día en pacientes adultos con LMC en FC resistente o intolerante. Se debe discontinuar el tratamiento si la última dosis fue de 400 mg una vez al día en pacientes adultos.

Si fuera adecuado clínicamente, se debe intentar volver a aumentar la dosis a 300 mg (LMC Ph+ en FC recién diagnosticada) ó 400 mg (LMC Ph+ en FC o en FA en pacientes resistentes o intolerantes) 2 veces al día.

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

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

Poblaciones especiales

Pacientes menores a 18 años

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

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.

Insuficiencia renal

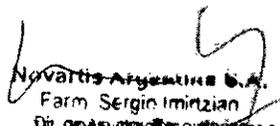
No se han realizado estudios clínicos en pacientes con insuficiencia renal. En los estudios clínicos se excluyó a los pacientes con concentraciones plasmáticas de creatinina más de 1,5 veces mayores que el límite superior del intervalo normal de valores.

Puesto que nilotinib y sus metabolitos sólo son excretados por vía renal en cantidad reducida, no cabe esperar una reducción de la depuración corporal total en los pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática ejerce un moderado efecto en la farmacocinética de nilotinib. No se considera necesario proceder a ajustes de dosis en los pacientes con disfunción hepática, si bien habría que ser prudentes a la hora de administrarles el tratamiento (ver "PRECAUCIONES").

Trastornos cardíacos


 Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imintzian 24
 Ph. 00148003705849950N-DERM#ANMAT
 Codificación Técnico M.N. 11521
 Apoderado

ORIGINAL



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

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

Puede haber una prolongación clínicamente significativa del intervalo QT cuando Tasigna® se administra inadecuadamente con alimentos o con inhibidores potentes del CYP3A4 o con medicamentos capaces de prolongar dicho intervalo, por ello la administración concomitante debe evitarse.

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

Tasigna® debe utilizarse con cuidado en los pacientes que presentan una prolongación del intervalo QTc o que son muy propensos a presentarla, como son aquellos:

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

Muerte súbita

En los ensayos clínicos, se han notificado casos poco frecuentes de muerte súbita (de 0,1% al 1%) en pacientes con LMC en FC o FA resistentes o intolerantes a imatinib y tratados con Tasigna® que tenían antecedentes personales de cardiopatía o factores de riesgo cardíaco importantes. Con frecuencia esos pacientes padecían otras enfermedades además de la hemopatía maligna de fondo o estaban siendo tratados con otros fármacos. Las anomalías de la re-polarización ventricular pueden haber sido factores contribuyentes. Según la exposición posterior a la comercialización en pacientes/años, la tasa estimada de notificación espontánea de muerte súbita es de 0,02% pacientes/año. En el estudio de Fase III realizado en pacientes con LMC Ph+ en FC recién diagnosticada no hubo casos de muerte súbita.

Eventos cardiovasculares

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

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

Novartis Argentina S.A. 26
Farm. Sergio Imortian
Dir. de Asesoría Técnica 21305859 APN-DERM#ANMAT
Coordinador Técnico M.N. 11521
ApoDERado

ORIGINAL



día, respectivamente) y eventos cerebrovasculares isquémicos (1,1% y 2,2% a 300 mg y 400 mg dos veces al día respectivamente). Si ocurren signos o síntomas agudos de eventos cardiovasculares aconsejar a los pacientes buscar atención médica inmediata. El estado cardiovascular de los pacientes debe ser evaluado y los factores de riesgo cardiovascular deben ser monitoreados y activamente manejados durante la terapia con Tasigna® de acuerdo a los lineamientos estándares (ver "POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Retención de Fluidos

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

Reactivación de Hepatitis B

La reactivación de hepatitis B puede ocurrir en pacientes que son portadores crónicos del virus, luego de recibir un inhibidor de la tirosina quinasa (TKI) BCR-ABL, como nilotinib. Algunos casos relacionados con drogas inhibidoras de la tirosina quinasa (TKI) BCR-ABL dieron lugar a falla hepática aguda o hepatitis fulminante conllevando al trasplante hepático o a un desenlace fatal (ver REACCIONES ADVERSAS).

Los pacientes deben ser evaluados para infección por hepatitis B antes de iniciar el tratamiento con nilotinib. Los pacientes que ya están en tratamiento con nilotinib deben ser evaluados para infección por hepatitis B para identificar portadores crónicos del virus. Los expertos en enfermedades hepáticas y en el tratamiento de hepatitis B deben ser consultados antes de ser iniciado el tratamiento en pacientes con serología positiva para hepatitis B (incluyendo aquellos pacientes con la enfermedad activa) y en pacientes que tuvieron resultados positivos para la infección de 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 con LMC Ph+ en fase crónica que han logrado una respuesta molecular profunda y sostenida

Requisitos para la discontinuación del tratamiento

Puede considerarse la discontinuación del tratamiento en pacientes elegibles que expresan transcritos BCR-ABL típicos, e13a2/b2a2 o e14a2/b3a2. Los pacientes deben expresar transcritos típicos para permitir la cuantificación de los niveles de transcritos de BCR-ABL, la evaluación de la profundidad de la respuesta molecular, y la determinación de una posible pérdida de remisión molecular luego de la discontinuación del tratamiento con Tasigna®.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian 27
Dir. de Asesoría Regulatoria
Instituto Argentino de Hematología y Oncología
Apoderado



Monitoreo de los pacientes que discontinuaron el tratamiento

En pacientes elegibles para la discontinuación del tratamiento, el monitoreo de los niveles de transcritos de BCR-ABL debe ser realizado con un test diagnóstico cuantitativo validado para medir niveles de respuesta molecular con una sensibilidad de por lo menos RM 4.5. Los niveles de transcritos de BCR ABL deben ser evaluados antes de y durante la discontinuación del tratamiento (ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN" y "Estudios clínicos").

La pérdida de RMM o la pérdida confirmada de RM4.0 (dos determinaciones sucesivas separadas por lo menos por 4 semanas demostrando pérdida de RM 4.0) obligan al reinicio del tratamiento en las 4 semanas siguientes al momento en que se establece que ocurrió la pérdida de la remisión. Se requiere un monitoreo frecuente de los niveles de transcritos de BCR ABL y hemogramas completos (incluida la fórmula leucocitaria) para detectar la posible pérdida de la remisión (ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN" y "Estudios clínicos"). Para los pacientes que no han alcanzado la RMM luego de tres meses del reinicio del tratamiento, se debe realizar un estudio para evaluar la mutación del dominio quinasa BCR-ABL.

Análisis de laboratorio y monitoreo

Lípidos en sangre

En un estudio de Fase III en pacientes con diagnóstico reciente de LMC, el 1,1 % de los pacientes tratados con 400 mg de nilotinib dos veces al día tuvieron un incremento de grado 3/4 en el colesterol; sin embargo, no hubo incrementos de grado 3/4 en el grupo de la dosis de 300 mg dos veces al día (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Se recomienda determinar el perfil lipídico antes de iniciar el tratamiento con Tassigna®, evaluar a los 3 y 6 meses después de iniciar la terapia, y por lo menos anualmente a partir de entonces (ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN"). Si se debe administrar un inhibidor de HMG CoA reductasa (agente que disminuye los lípidos) consultar la sección Interacciones antes de comenzar el tratamiento, ya que ciertos fármacos inhibidores de HMG CoA reductasa son metabolizados por la vía de la CYP3A4.

Glucemia

En un estudio de Fase III en pacientes con diagnóstico reciente de LMC, 6,9% de los pacientes tratados con 400 mg de nilotinib dos veces por día tuvieron un grado de 3/4 de elevación de la glucosa sanguínea. Se recomienda que los niveles de glucosa sean evaluados antes de iniciar el tratamiento con Tassigna® y monitoreado durante el tratamiento como sea indicado clínicamente (ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN"). Si la evaluación resulta en una terapia garantizada, los médicos deben seguir los lineamientos locales de práctica y tratamiento

Interacciones farmacológicas

Debe evitarse la administración de Tassigna® 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

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Amunizian

28

PH. 2018-2938589-AP N-DERM#ANMAT

Comisión Técnica M.N. 11521

Apoderado

ORIGINAL



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 al nilotinib de forma clínicamente significativa. Así pues, en los pacientes tratados con Tasigna®, se debe optar por la utilización simultánea de agentes terapéuticos alternativos de menor capacidad inductora del CYP3A4 (ver "Interacciones").

Efectos de la ingesta de alimentos

Los alimentos aumentan la biodisponibilidad de nilotinib. Tasigna® no debe administrarse con alimentos (ver "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 moderado efecto en la farmacocinética de nilotinib. La administración de dosis únicas de nilotinib produjo aumentos del ABC del 35%, 35% y 19% en individuos con insuficiencia hepática leve, moderada o grave, respectivamente, con respecto al grupo comparativo de sujetos cuya función hepática era normal. La $C_{máx}$ de nilotinib prevista en el estado de equilibrio experimentó un aumento del 29%, 18% y 22%, respectivamente. En los estudios clínicos se excluyó a los pacientes con cifras de ALT o AST más de 2,5 veces mayores (o más de 5 veces mayores, si se relacionaban con la enfermedad) que el límite superior del intervalo normal de valores, o con cifras de bilirrubina total unas 1,5 veces mayores que el límite superior del intervalo normal. El nilotinib se metaboliza principalmente en el hígado. Se recomienda cautela en los pacientes con insuficiencia hepática (ver "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

Novartis Argentina S.A.
Farm. Solignol
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 1152

29

IF-2018-23305859-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



La biodisponibilidad de nilotinib podría estar reducida en pacientes con gastrectomía total (ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN"). Se deberá considerar un seguimiento más frecuente para estos pacientes.

Síndrome de lisis tumoral

Casos de síndrome de lisis tumoral han sido reportados en pacientes tratados con Tasigna®. Para las recomendaciones de vigilancia ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Interacciones

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

Fármacos que pueden aumentar las concentraciones séricas de nilotinib

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

En individuos sanos, la biodisponibilidad de nilotinib se triplica cuando se co-administra con ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4. Por consiguiente, se debe evitar el tratamiento simultáneo con inhibidores potentes del CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, claritromicina y telitromicina, entre otros) (ver "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 un inductor del CYP3A4 (rifampicina), a razón de 600 mg diarios durante 12 días, el ABC del nilotinib disminuyó en un 80%.

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

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

Sergio Martínez
Farm. Sergio Martínez
Dir. de Asuntos Regulatorios
Cofepris 2019-2305869-1271-30
Aprobado
30
N-DEMN#ANMAT

ORIGINAL



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

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 Tasigna® 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 Tasigna®.

Fármacos cuyas concentraciones sistémicas pueden alterarse debido al nilotinib

In vitro, nilotinib es identificado como un inhibidor competitivo de los citocromos CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 y UGT1A1, con los valores más bajos de Ki observados con el CYP2C9 (Ki=0,13 µM). 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 tacrolimus) 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 (como amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina y sotalol) y otros fármacos capaces de prolongar el intervalo QT (entre los que se encuentran, p. ej., cloroquina, halofantrina, claritromicina, haloperidol, metadona, moxifloxacina, bepridil y pimozida) (ver "ADVERTENCIAS").

Interacciones con los alimentos

La absorción y biodisponibilidad de nilotinib aumenta si se toma con alimentos, y ello redundará en una mayor concentración sérica (ver "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.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dr. de Asesoría Regulatoria
Código de Registro S.A.P.R. 31
IP-2018-29056-SM-A-132
ApoDERM#ANMAT
ApoDERM



Embarazo, lactancia, mujeres y hombres en edad reproductiva

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 400mg 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 (TFR). Si se planea un embarazo durante la etapa TFR, 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

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

Novartis Argentina S.A.
 Firma Sergio J. J. J.
 Dir. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico M.N. 11521
 Aprobado
 32
 IF-2018-23305859-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



No se sabe si el nilotinib pasa a la leche humana. Los estudios en animales indican que el nilotinib se excreta en la leche materna. Las mujeres no deben amamantar mientras reciban tratamiento con Tasigna® 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 reproductiva

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 con diagnóstico reciente de Ph+CML-CP en un estudio Fase III randomizado, abierto, comparador-controlado activo y pacientes con Ph+CML-CP resistente o intolerante y CML-AP los cuales sirven como base para las indicaciones listadas. También se suministran los datos de seguridad de dos estudios de suspensión del tratamiento con Tasigna® y de un estudio de fase III en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica con respuestas subóptimas al imatinib.

En pacientes con LMC Ph+ en FC recién diagnosticada

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

Las reacciones adversas (RAD) no hematológicas reportadas con una frecuencia muy frecuente ($\geq 10\%$) 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 ó 2). Con menor frecuencia ($\leq 10\%$ y $\geq 5\%$) 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.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imizian
Dir. de Asuntos Regulatorios 33
IF-2010-28305659-AP-NM2
Apoederadu
DERM#ANMAT

ORIGINAL



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

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

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

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

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 ó 4 en la tabla 12).

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

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

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

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

En menos del 1% de los pacientes tratados con Tasigna® se produjeron derrames pleurales y pericárdicos, así como complicaciones relacionadas con la retención de líquidos. Menos del 1% de los pacientes presentaron insuficiencia cardíaca. Se

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Jimenez
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codigo de Registro 2018-03305855-2
Aprobado
34
APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



notificaron hemorragias gastrointestinales y del sistema nervioso central en el 1% y en menos del 1% de los pacientes, respectivamente.

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

Las RAD hematológicas consistieron en mielosupresión: trombocitopenia (31%), neutropenia (17%) y anemia (14%). Ver las alteraciones de las pruebas de laboratorio de grado 3 ó 4 en la tabla 11.

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

En un segundo estudio abierto de fase III llevado a cabo en pacientes con LMC Ph+ en FC, la duración media de la exposición fue de 23,6 meses (rango 0,2-24,6 meses).

Las más frecuente (>10%) de las reacciones adversas no hematológicas fueron dolor de cabeza, náusea, fatiga, mialgia, y espasmos musculares. Los desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo más comunes fueron exantema (28%) y prurito (24%).

La mayoría de estas reacciones adversas fueron leves a moderadas en gravedad.

Con menor frecuencia (<10% y ≥5%) se observaron reacciones adversas de leve a moderada intensidad, manejables y que generalmente no requieren reducción de la dosis como estreñimiento, piel seca, dolor en las extremidades, dolor en el abdomen superior, alopecia, dolor abdominal, artralgias, diarrea, astenia, insomnio, foliculitis, vómitos, disminución del apetito y disminución de peso corporal.

Se observó la discontinuación del tratamiento debido a reacciones adversas al medicamento en el 14% de los pacientes. No se observó QTc superior a 500 ms en pacientes que recibieron terapia de nilotinib.

Las reacciones adversas de grado 3-4 incluyeron neutropenia (2%), anemia (1%), elevación de lipasa (10%), elevación de ALT (4%), hipofosfatemia (12%) y bilirrubina total elevada (5%).

En pacientes 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, abierto, 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 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

Novartis Argentina S.A.

IF-2078-53413890-APN-**DERM#ANMAT**

Dir. de Asesor. Reg. de A. M. N. 11521

Apoderado

35

ORIGINAL



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

Reacciones adversas notificadas con más frecuencia

La tabla 10 recoge las RAD no hematológicas (excepto las anomalías de laboratorio) comunicadas en por lo menos un 5% de pacientes en los estudios clínicos con Tasigna® 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 e precisión para los porcentajes.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Segimintzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

36

IF-2018-23305859-APN-DERM#ANMAT

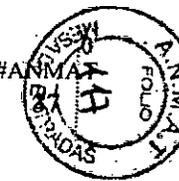
Tabla 10 Reacciones adversas no hematológicas notificadas con mayor frecuencia ($\geq 5\%$ en cualquier grupo tratado con Tasigna®)

		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	Imatini b 400 mg 1 vez al día	Tasigna [®] 300 mg 2 veces al día	Tasigna [®] 400 mg 2 veces al día	Imatini b 400 mg 1 vez al día	Tasigna [®] 400 mg 2 veces al día				
		TODOS LOS GRADOS (%)			GRADO 3 o 4 (%)			TODOS LOS GRADOS (%)	GRADO 3/4 (%)	LMC-FC GRADO 3/4 (%)	LMC-FA GRADO 3/4 (%)	
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	<1

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Seguridad
 División de Asuntos Regulatorios
 Córdoba, Tucumán M.N. 11521
 Apoderado

[Handwritten Signature]

ORIGINAL



IF-2018-23305859-APN-DERM#ANMAT

		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	Imatini b 400 mg 1 vez al día	Tasigna [®] 300 mg 2 veces al día	Tasigna [®] 400 mg 2 veces al día	Imatini b 400 mg 1 vez al día	Tasigna [®] 400 mg 2 veces al día				
		TODOS LOS GRADOS (%)			GRADO 3 o 4 (%)				TODOS LOS GRADOS (%)	GRADO 3/4 (%)	LMC-FC GRADO 3/4 (%)	LMC-FA GRADO 3/4 (%)
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 %
conectivo	Frecuente	Espasmos musculares	9	9	30	0	<1	1	8	<1	<1	0
	Frecuente	Osteodinia	4	5	4	0	<1	<1	6	<1	<1	0
	Frecuente	Dolor en una extremidad	5	3	87	<1	<1	<1	5	<1	<1	<1
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Fatiga	12	11	13	0	<1	1	17	1	1	<1
	Frecuente	Astenia	9	5	9	<1	<1	0	6	0	0	0
	Frecuente	Edema periférico	5	7	18	<1	0	0	6	0	0	0

¹ también incluye el término anorexia.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imatinib
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico: M.N. 11521
Apoderado

IF-2018-23305859-APN-DERM#ANMAT

página 39 de 46



ORIGINAL



Datos adicionales de los ensayos clínicos

En los pacientes de los estudios clínicos con Tasigna® se registraron las siguientes RAD en las dosis recomendadas con una frecuencia inferior al 5% (frecuente: $\geq 1/100$ y $< 1/10$; poco frecuente: $\geq 1/1000$ y $< 1/100$; los acontecimientos registrados 1 sola vez se presentan como de frecuencia no conocida) (ver Tabla 11). 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 LMC-CP Ph+ de diagnóstico reciente, análisis a los 60 meses, y 2 LMC-CP y LMC-AP Ph+ resistente o intolerante, análisis a los 24 meses

Tabla 11 Reacciones adversas reportadas en los Estudios clínicos

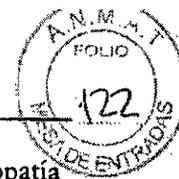
Infecciones e infestaciones	
<i>Frecuentes</i>	Foliculitis, infecciones de las vías respiratorias superiores (incluye faringitis, rinofaringitis, rinitis)
<i>Poco frecuentes</i>	Neumonía, bronquitis, infecciones de las vías urinarias, infecciones herpéticas, candidiasis (incluyendo candidiasis oral), 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.
<i>Frecuencia desconocida</i>	Dislipidemia Hiperuricemia, hipoglucemia

Novartis Argentina S.A.
 C.A. de Asesoría Reguladora
 C.I.B. N° 205859-APN-DERM#ANMAT



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 pierna inquieta.
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, tinitus
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

República Argentina
 ANMAT
 Dir. de Asuntos Regulatorios
 Codirección Técnica M.N. 11521
 Apoderado
 página 41 de 46



Poco frecuentes disfonía.
Edema pulmonar, derrame pleural, neumopatía intersticial, dolor pleurítico, pleuresía, dolor faringolaríngeo, irritación de garganta.
Frecuencia desconocida Hipertensión pulmonar, sibilancias, dolor orofaríngeo.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes Pancreatitis, molestias abdominales, distensión abdominal, dispepsia, disgeusia, flatulencia.
Poco frecuentes Hemorragia gastrointestinal, melena, úlceras bucales, reflujo gastroesofágico, estomatitis, dolor esofágico, xerostomía, gastritis, sensibilidad dental.
Frecuencia desconocida Úlcera gastrointestinal con perforación, hemorragia retroperitoneal, hematemesis, úlcera gástrica, esofagitis ulcerosa, sub íleo, enterocolitis, hemorroides, hernia hiatal, hemorragia rectal, gingivitis.

Trastornos hepatobiliares

Muy frecuente Hiperbilirrubinemia
Frecuentes Alteración de la función hepática
Poco frecuentes Hepatotoxicidad, hepatitis tóxica, ictericia
Frecuencia desconocida Colestasis, hepatomegalia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes Sudores nocturnos, eccema, urticaria, hiperhidrosis, contusiones, acné, dermatitis (incluyendo alérgica y acneiforme).
Poco frecuentes Exantema exfoliativo, erupciones medicamentosas, dolor de la piel, equimosis, tumefacción facial.
Frecuencia desconocida Psoriasis, eritema multiforme, eritema nudoso, úlceras cutáneas, eritrodisestesia palmo plantar, petequias, fotosensibilidad, ampollas, quistes dérmicos, hiperplasia sebácea, atrofia cutánea, cambios de color de la piel, exfoliación cutánea, hiperpigmentación cutánea, hipertrofia cutánea, hiperkeratosis.

Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo

Frecuentes Dolor torácico osteomuscular, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor osteomuscular, debilidad muscular dolor en flanco.
Poco frecuentes Rigidez osteomuscular, , tumefacción articular.
Frecuencia desconocida Artritis.

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes Poliaquiuria.
Poco frecuentes Disuria, urgencia miccional, nicturia.
Frecuencia desconocida Insuficiencia renal, hematuria, incontinencia urinaria, cromaturia.

Trastornos del aparato reproductor y mamarios

Poco frecuentes Mastodinia, ginecomastia

Novartis Argentina S.A.
Dpto. Asesoría Regulatoria
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
ApoDERM#ANMAT
42



	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
-Neutropenia	12%	11%	21%	31%	42%
-Trombocitopenia	10%	12%	9%	30%	42%
-Anemia	4%	5%	6%	11%	27%
Parámetros bioquímicos					
-Elevación de la creatinina	0%	0%	<2%	1%	<1%
-Elevación de la lipasa	9%	10%	4%	18%	18%
-Elevación de la ASAT	1%	3%	1%	3%	2%
-Elevación de la ALAT	4%	9%	3%	4%	4%
-Hipofosfatemia	7%	10%	10%	17%	15%
-Elevación de la bilirrubina (total)	4%	9%	<1%	7%	9%
Glucosa elevada	7%	7%	<1%	12%	*
Colesterol elevado (total)	0%	1%	0%	*	*
Trigliceridos elevados	0%	<1%	0%	*	*

Porcentajes con un decimal de precisión utilizados y redondeados para integrar para presentación en esta tabla

*parámetro no recopilado

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

Después de la suspensión del tratamiento con Tasigna® en el marco de intentar remisión libre de tratamiento (TFR), los pacientes pueden experimentar síntomas musculoesqueléticos con más frecuencia que antes de la interrupción del tratamiento, como por ejemplo, mialgia, dolor en las extremidades, artralgia, dolores óseos, dolor de columna o dolor musculoesquelético.

En un estudio clínico de fase II en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada (N=190), se notificaron síntomas musculoesqueléticos 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 fase crónica en tratamiento con Tasigna® y previamente tratados con imatinib (N=125), se notificaron síntomas musculoesqueléticos en el 42,1% de los pacientes durante el

DERM#ANMAT
Apoderado M.N. 11521



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 han sido informados en pacientes tratados con Tasigna®.

Información para profesionales médicos

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

SOBREDOSIFICACIÓN

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de toxicología:

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

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

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 120 cápsulas duras.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a menos de 30°C.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

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

®Marca Registrada

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

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imizian
 Director Técnico Buenos Aires
 (011) 4305869 - ABN - DERM#ANMAT
 Apoderado

45

ORIGINAL

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111
www.novartis.com.ar



Este Medicamento es Libre de Gluten.



CDS: 30/Ene/2018

Tracking Number: 2017-PSB/GLC-0916-s


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

IF-2018-23305859-APN-DERM#ANMAT

46

página 46 de 46



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-23305859-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 17 de Mayo de 2018

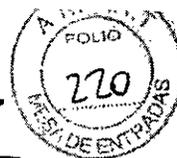
Referencia: prospectos 1946-18-2 Certif 54165

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 46 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.05.17 11:45:32 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.05.17 11:45:34 -03'00'



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

TASIGNA® NILOTINIB

Cápsulas duras
Venta bajo receta archivada
Suiza

Industria

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 prescripto 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 150 mg contiene:

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

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

Cada cápsula dura de 200 mg contiene:

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

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

En este prospecto

¿Qué es Tasigna® y para qué se utiliza?

Antes de tomar Tasigna®

¿Cómo tomar Tasigna®?

Posibles efectos adversos

Información adicional

¿Cómo conservar Tasigna®?

Presentación

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Mirizian

Dir. de Asuntos Regulatorios

Codirector Técnico M.N. 11521

Apoderado

IF-2018-23306209-APN-DERM#ANMAT



¿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 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, 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").

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Mirtz
 Codirector Técnico M.N. 11521
 IF-2018-23306209-APN-#ANMAT



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

Tenga un especial cuidado con Tassigna®

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

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

Durante el tratamiento con Tassigna®

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 Tassigna®. 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 Tassigna®. Se recomienda que las grasas en sangre (lípidos) y azúcar en sangre sean evaluados antes de iniciar el tratamiento con Tassigna® y sean monitoreados durante el tratamiento.

IF-2018-23306209-APN/DERM#ANMAT
 Poderes



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).

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, moxifloxacina, 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 transplantados 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

Artis Argentina S.A.
IF-2018-23306209-APN-DERM#ANMAT



ser tomados aproximadamente 2 horas antes y aproximadamente 2 horas después de tomar Tassigna®.

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

Toma de Tassigna® con alimentos y bebidas

No tome Tassigna® con alimentos. Tome las cápsulas duras por lo menos 2 horas después de la comida y luego espere por lo menos 1 hora antes de comer otra vez. Para más información, ver "Momento de tomar Tassigna®". Tomar Tassigna® 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 Tassigna®. Podría aumentar la cantidad de Tassigna® 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 3 "¿Cómo tomar Tassigna®?".

Personas de 65 años de edad o mayores

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

Niños y adolescentes (menores de 18 años)

No existen antecedentes de uso de Tassigna® en niños o adolescentes.

Embarazo y lactancia

- No se recomienda el uso de Tassigna® 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 Tassigna® durante el embarazo.
- Usted no debe tomar Tassigna® 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 Tassigna® y por hasta dos semanas luego de terminar el tratamiento.

Consulte con el médico antes de tomar cualquier medicamento.

¿Cómo tomar Tassigna®?

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

Novartis Argentina S.A.

Firma Sergio Inuitzian

Mi de Asuntos Regulatorios

IF-2018-23306209-APN-DERM#ANMAT



Cantidad de Tasigna® que debe tomar

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

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

Momento de tomar Tasigna®

Toma de las cápsulas duras:

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

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 Tasigna®

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

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

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

Si toma más Tasigna® de lo debido

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

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2237

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7077

IF-2018-23306209-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



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.

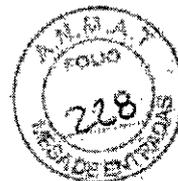
Algunos efectos colaterales, especialmente cuando ocurren simultáneamente con ciertos otros, pueden indicar un trastorno serio, como se indica más adelante.

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

- Aumento rápido de peso, hinchazón de manos, tobillos, pies o rostro (signos de retención de líquidos).
- 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).
- 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).

Dr. Sergio Hernández
IF-2018-23900209-ATP-DERMATOL
Director Técnico
Apoderado

53



Algunos efectos secundarios son *muy frecuentes*.

- Dolor abdominal, náuseas, vómitos.
- Estreñimiento, diarrea.
- Dolor de cabeza.
- Cansancio / falta de energía.
- Dolor muscular, dolor de articulaciones.
- Picazón, piel seca y sarpullido.
- Pérdida del cabello.
- 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 Tasigna®.

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

Algunos efectos secundarios son *frecuentes*.

- Malestar estomacal después de comer, flatulencia.
- Infecciones respiratorias del tracto superior.
- 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.

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.

Novartis Argentina S.A.
 Faber Sergio Imirtzian
 Jefe de Asuntos Regulatorios
 Director Técnico, Id.N. 11521
 IFC 2018-21306709-APN-DERM#ANMAT



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.

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

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

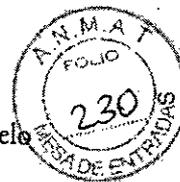
- disminución del nivel de células sanguíneas (glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas) o de la hemoglobina
- aumento en el número de plaquetas o glóbulos blancos, o un tipo específico de glóbulos blancos (eosinófilos) en la sangre
- aumento de los niveles de bilirrubina o enzimas hepáticas (función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

Novartis Argentina S.A.
 Firm. Sergio Imrtzian
 Dir. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico M.N. 11527

IF-2018-23306109-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



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

Información adicional

¿Qué es Tassigna®?

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

Los otros ingredientes son:

Lactosa, crospovidona, poloxámero (188), sílice coloidal anhidra y estearato de magnesio.

La cápsula dura de gelatina de 150 mg se compone de: gelatina, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo y óxido de hierro rojo.

La cápsula dura de gelatina de 200 mg se compone de: gelatina, dióxido de titanio y óxido de hierro amarillo.

¿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.

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.



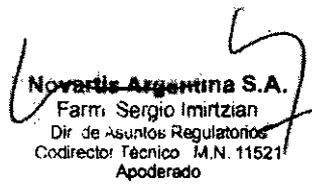

Novartis Argentina S.A.
Firm: Sergio Imintzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Aptoderado
IF-2018-23306209-APN-DERM#ANMAT

57

ORIGINAL

BPL: 30/Ene/2018
Tracking Number: 2017-PSB/GLC-0916-s




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

IF-2018-23306209-APN-DERM#ANMAT

58

página 12 de 12



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-23306209-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Jueves 17 de Mayo de 2018

Referencia: inf pacientes 1946-18-2 Certif 54165.

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.05.17 11:48:13 -0300

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.05.17 11:48:17 -0300