



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

RESOLUCIÓN N° 3748

BUENOS AIRES, 26 MAY 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-005505-11-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada TASIGNA / NILOTINIB, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS 150mg – 200mg, 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.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° **3748**

Que a fojas 244 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada TASIGNA / NILOTINIB, aprobada por Certificado N° 54.165 y Disposición N° 6630/07, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 65 a 178.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6630/07 los prospectos autorizados por las fojas 65 a 102, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 54.165 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

RESOLUCIÓN N° 3748

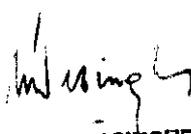
ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-005505-11-1

DISPOSICION N°

js

3748


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº..... **3748** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 54.165 y de acuerdo a lo solicitado por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 6630/07.-

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-016468-07-0.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición Nº 1844/11.-	Prospectos de fs. 65 a 178, corresponde desglosar de fs. 65 a 102.-

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



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

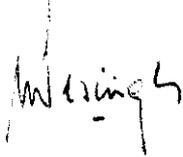
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 54.165 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **26 MAY 2011**, del mes de.....de 2011

Expediente N° 1-0047-0000-005505-11-1

DISPOSICIÓN N°

js

3748


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

3748
ORIGINAL

65
C. EXTRAORD.

PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPPLICADO

Novartis

TASIGNA®

NILOTINIB

Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada

Industria Suiza

FORMULA

Cada cápsula dura de 150 mg contiene:

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

Excipientes: lactosa monohidratada 117,08 mg, crospovidona 11,93 mg, poloxámero 188 2,39 mg, sílice coloidal anhidra 1,58 mg, estearato de magnesio 1,58 mg.

Composición de la cápsula: gelatina 74,54 mg, dióxido de titanio (E171) 0,76 mg, óxido de hierro amarillo (E172) 0,34 mg, óxido de hierro rojo (E172) 0,36 mg.

Cada cápsula dura de 200 mg contiene:

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

Excipientes: lactosa monohidratada 156,11 mg, crospovidona 15,91 mg, poloxámero 188 3,18 mg, sílice coloidal anhidra 2,10 mg, estearato de magnesio 2,10 mg.

Composición de la cápsula: gelatina 94,87 mg, dióxido de titanio (E171) 0,96 mg, óxido de hierro amarillo (E172) 0,17 mg.

ACCION TERAPEUTICA

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

INDICACIONES

Tasigna® está indicado para:

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

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

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 normal y mantiene su actividad contra 32 de 33 formas mutadas de BCR-ABL resistentes al imatinib. Como consecuencia de dicha actividad, el nilotinib inhibe selectivamente la proliferación e induce la apoptosis de líneas celulares y de

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gta. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

3748



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

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

Tabla 1 Perfil quinásico de nilotinib (fosforilación CI₅₀ nM)

Bcr-Abl	PDGFR	KIT
20	69	210

Estudios Clínicos

Pacientes con LMC Ph⁺ FC de reciente diagnóstico

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

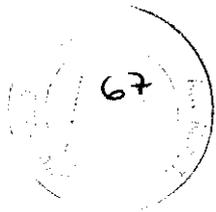
En el análisis de la eficacia participaron 846 pacientes (283 tratados con 400 mg de imatinib una vez al día, 282 tratados con 300 mg de nilotinib dos veces al día, y 281 tratados con 400 mg de nilotinib 2 veces al día).

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

El análisis primario de los datos se efectuó cuando los 846 pacientes habían completado 12 meses de tratamiento (si no se había interrumpido antes). El punto temporal de análisis secundario de los datos se realizó cuando los 846 pacientes completaron los 24 meses de tratamiento (si no se había interrumpido antes). La mediana de duración del tratamiento era ligeramente superior a 25 meses en los 3 grupos. La mediana de la intensidad real de la dosis fue de 400 mg/día en el grupo tratado con imatinib, de 594 mg/día en el tratado con 300 mg de nilotinib 2 veces al día, y de 776 mg/día en el tratado con 400 mg de nilotinib 2 veces al día. Los 12 meses también fue significativamente mayor en el grupo tratado con 400 mg de nilotinib dos veces

2

Novartis Argentina S.A.
Farm. Eisa Orosi
Co-Directora Técnica M.M. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



3 7 4 8

al día que en el tratado con 400 mg de imatinib una vez al día (42,7 % frente a 22,3 %, $p < 0,0001$) (ver "Tabla 2").

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

La tasa de RMM a 24 meses fue mayor en el grupo recibiendo 300 mg de nilotinib dos veces al día comparado con el grupo recibiendo 400 mg de imatinib una vez al día (61,7% vs. 37,5%) así como también en la rama de 400 mg de nilotinib dos veces al día comparado con el grupo recibiendo imatinib 400 mg una vez al día (59,1% vs 37,5%).

La tasa de RMM por 24 meses (incluye pacientes que alcanzaron RMM durante o después de los 24 meses como respondedores) fue mayor en el grupo de 300 mg de nilotinib dos veces al día comprado contra el grupo de 400 mg de imatinib una vez al día (71,3% vs 43,8% $p < 0,0001$) así como también en la rama de 400 mg de nilotinib dos veces al día comparado a la rama de imatinib (66,5% vs 43,8%, $p < 0,0001$).

El análisis de Kaplan-Meier del tiempo transcurrido hasta la primera RMM en la totalidad de los pacientes se presenta gráficamente en la figura 1. 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 = 2,42; prueba del orden logarítmico estratificada: $p < 0,0001$ en la comparación entre 300 mg de nilotinib 2 veces al día e imatinib, y HR = 2,19; 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 con razones BCR-ABL $\leq 0,01$ % (descenso de 4 unidades logarítmicas) y $\leq 0,0032$ % (descenso de 4,5 unidades logarítmicas) a los 12 meses fueron significativamente mayores en los 2 grupos tratados con nilotinib (del 11,7 % y el 4,3 %, y del 8,5 % y el 4,6 %, respectivamente) que en el tratado con imatinib (del 3,9 % y el 0,4 %).

La proporción de pacientes que lograron estas respuestas a 24 meses fueron mayores en ambos grupos de nilotinib (24,5%/12,4% y 22,1%/7,8% respectivamente) comparado al grupo de imatinib (10,2%/2,8%).

La proporción de pacientes que lograron una tasa de BCR-ABL de $\leq 0,01$ % (reducción 4-log) por 24 meses (incluye pacientes que lograron respuesta durante y antes de los 24 meses como respondedores) fue mayor en grupo de nilotinib 300 mg dos veces al día comparado con el grupo de imatinib 400 mg una vez al día (39,4% vs 18,4%, $p < 0,0001$) así como también la rama con nilotinib 400 mg dos veces al día comparado con la rama de imatinib (33,5% vs 18,4%, $p < 0,0001$).

La proporción de pacientes que lograron una tasa de BCR-ABL $\leq 0,0032$ % (reducción 4,5-log) por 24 meses (incluyendo pacientes que lograron respuestas durante o antes de 24 meses como respondedores) fue mayor en el grupo con 300 mg de nilotinib dos veces al día comprada con el grupo con 400 mg de imatinib una vez al día (24,8% vs 8,8%, $p < 0,0001$) así como también la rama de 400 mg de nilotinib

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elisa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

dos veces al día comparado con la rama de imatinib (18,9% vs 8,8%, $p < 0,0006$).

Cualquiera que fuera el grupo de riesgo de Sokal, las tasas de RMM a los 12 y 24 meses eran mayores en los 2 grupos tratados con nilotinib que en el tratado con imatinib.

La RMM fue alcanzada a 12 meses y mantenida por 24 meses sin pérdida de RMM entre el 42% (95% IC: 36,0-47,8%) de los pacientes en el grupo recibiendo 300 mg de nilotinib dos veces al día, 39% (95% IC: 33,4-45,1%) de los pacientes en el grupo recibiendo 400 mg de nilotinib dos veces al día y el 20% (95% IC: 15,9-25,7%) de los pacientes en la rama con imatinib ($p < 0,0001$). De los pacientes que alcanzaron una RMM a los 12 meses, el 93% en la rama de nilotinib y 92% en la rama de imatinib mantuvieron su RMM a 24 meses.

Duración de la RMM

Basado en las estimaciones de Kaplan-Meier, las proporciones de pacientes que lograron RMM y mantuvieron la respuesta después de los 24 meses fue 95,9% (95% IC: 92,9%-98,9%) en el grupo recibiendo 300 mg de nilotinib dos veces al día, 96,5% (95% IC: 93,8%-99,3%) en el grupo recibiendo 400 mg de nilotinib dos veces al día y 91,7% (95% IC: 85,5%-98,0%) en el grupo recibiendo 400 mg de imatinib una vez al día.

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 (%)
Respuesta molecular mayor (RMM) a 12 meses IC del 95 % de la respuesta	125(44,3) [38,4-50,3]	120(42,7) [36,8-48,7]	63(22,3) [17,6-27,6]
Valor p de la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel para la tasa de respuesta (frente a 400 mg de Imatinib)	<0,0001	<0,0001	
Respuesta molecular mayor (RMM) por 24 meses IC 95% para respuesta	174 (61,7%) [55,8,67,4]	166 (59,1%) [53,1,64,9]	106 (37,5%) [31,8,43,4]
Análisis CMH de valor-p para tasa de respuesta (vs imatinib 400 mg)	<0,0001	<0,0001	

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Cross
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios Apoderada

3748

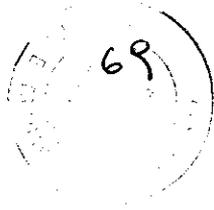
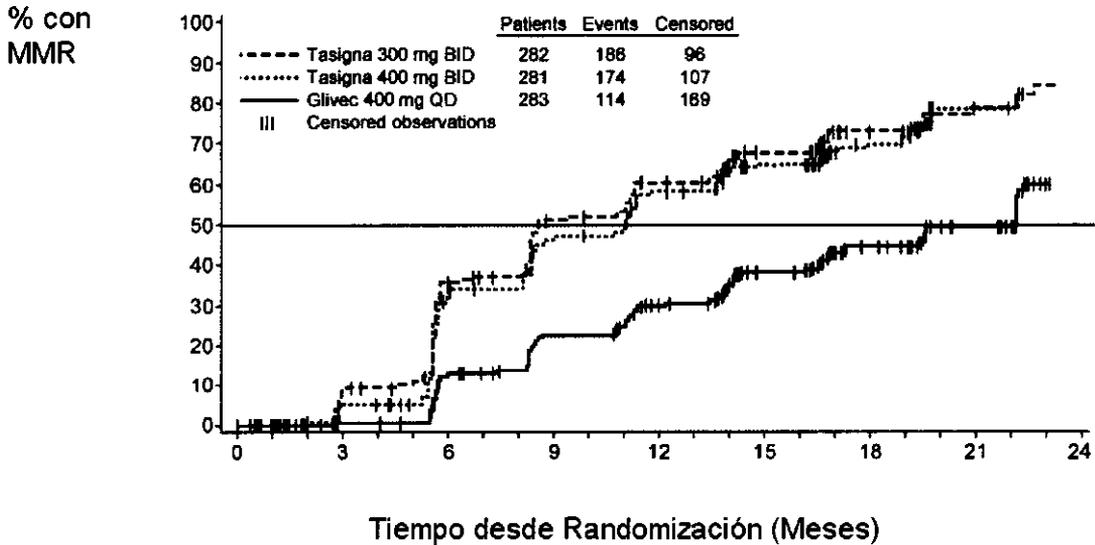


Figura 1 Estimación de Kaplan-Meier del tiempo transcurrido hasta la primera RMM



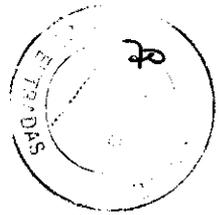
Respuesta citogenética completa (RCC)

La RCC se definió como un 0 % de metafases Ph+ en la médula ósea tras la evaluación de un mínimo de 20 metafases. La tasa de RCC a los 12 meses (se incluyen como respondedores los pacientes que alcanzaron la RCC a los 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 3”).

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 dos veces al día comparado con el grupo recibiendo 400 mg de imatinib una vez al día.

Tabla 3 Tasa de RCC

	Tassigna® 300 mg 2 veces al día N = 282 n (%)	Tassigna® 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) [75,0–84,6]	219 (77,9) [72,6–82,6]	184 (65,0) [59,2–70,6]
IC del 95 % de la respuesta			



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) IC del 95 % de la respuesta	245 (86,9%) [82,4,90,6]%	238 (84,7%) [79,9,88,7]	218 (77,0%) [71,7,81,8]%
Valor p según la prueba de CMH para la tasa de respuesta (frente a 400 mg de Imatinib®)	0,0018	0,0160	

Duración de RCC

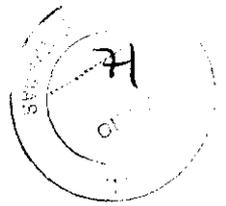
Basado en las estimaciones de Kaplan-Meier, las proporciones de pacientes que alcanzaron RCC y mantuvieron la respuesta después de 24 meses fueron 99,1% (95% IC: 97,9%-100%) en el grupo de 300 mg de imatinib dos veces al día, 99,0% (95% IC: 97,6%-100%) en el grupo con 400 mg de nilotinib dos veces al día y 97,3% (95,0 IC: 95,0%-99,7%) en el grupo de 400 mg de imatinib una vez al día.

Progresión a FA/CB bajo el tratamiento

La progresión a FA/CB en tratamiento es definido como el tiempo desde el momento de randomización a la primera progresión de enfermedad documentada a FA/CB o muerte relacionada con LMC. En conjunto, hasta la fecha de cierre del estudio, 17 pacientes progresaron hacia fase acelerada o crisis blástica durante el tratamiento (2 en el grupo tratado con 300 mg de nilotinib 2 veces al día, 3 en el tratado con 400 mg de nilotinib 2 veces al día y 12 en el tratado con 400 mg de imatinib 1 vez al día). Las tasas estimadas de pacientes sin progresión hacia fase acelerada o crisis blástica a los 24 meses fueron del 99,3 %, 98,1 % y 95,2 %, respectivamente. Las diferencias con respecto a la progresión a fase acelerada o crisis blástica fueron estadísticamente significativas entre los tratamientos con 300 mg de nilotinib 2 veces al día e imatinib ($p = 0,0059$), y entre los tratamientos con 400 mg de nilotinib 2 veces al día e imatinib ($p = 0,0196$).

Incluyendo la evolución clonal como un criterio para la progresión, un total de 24 pacientes progresaron a FA o CB en tratamiento en el momento del cierre (2 en el grupo de 300 mg de nilotinib dos veces al día, 5 en el grupo de 400 mg de nilotinib dos veces al día y 17 en el grupo con 400 mg de imatinib una vez al día). Las tasas estimadas de pacientes libres de progresión a FA o CB incluyendo evolución clonal a 24 meses fueron 99,3%, 97,3% y 93,2%, respectivamente. Hubo una diferencia estadísticamente significativa en la progresión a FA o CB incluyendo evolución clonal entre 300 mg de nilotinib dos veces al día e imatinib ($p = 0,0003$) y entre

3743



nilotinib 400 mg dos veces al día e imatinib ($p=0,0089$).

Sobrevida Global (SG)

Murieron en total 26 pacientes durante el tratamiento o el seguimiento posterior a la finalización de éste (9 en el grupo de 300 mg de nilotinib dos veces al día, 6 en el grupo de 400 mg de nilotinib dos veces al día y 11 en el grupo de 400 mg de imatinib una vez al día). Dieciocho de estas 26 muertes guardaban relación con la LMC (5 en el grupo que recibió 300 mg de nilotinib 2 veces al día, 3 en el que recibió 400 mg de nilotinib 2 veces al día y 10 en que recibió 400 mg de imatinib una vez al día). Las tasas estimadas de pacientes vivos a los 24 meses fueron del 97,4 %, 97,8 % y 96,3 %, respectivamente ($p=0,6485$ entre 300 mg de nilotinib dos veces al día e imatinib, $p=0,2125$ entre 400 mg de nilotinib dos veces al día e imatinib) .. Teniendo en cuenta como acontecimientos únicamente las muertes relacionadas con la LMC, las tasas estimadas de SG a los 24 meses eran del 98,9 %, 98,9 % y 96,7 %, respectivamente ($p=0,1930$ entre 300 mg de nilotinib dos veces al día e imatinib, $p=0,0485$ entre 400 mg de nilotinib dos veces al día e imatinib).

LMC Ph⁺ en pacientes resistentes o intolerantes

Se llevó a cabo un estudio de fase II, multicéntrico y sin ciego, para determinar la eficacia de Tasigna® (400 mg 2 veces al día) en pacientes con diagnóstico de LMC con resistencia o intolerancia al imatinib, en grupos terapéuticos separados para la LMC en fase crónica o fase acelerada. El estudio sigue en curso. Los datos de eficacia se basan en 321 pacientes en fase crónica y 137 pacientes en fase acelerada que se inscribieron en el estudio. La duración mediana de tratamiento fue de 561 días y de 264 días, respectivamente (ver "Tabla 4"). 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 4 Duración de la exposición con Tasigna®

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

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

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

En general, el 73% de los pacientes tenían resistencia a imatinib y el 27% presentaban intolerancia a ese fármaco. La mayoría de los pacientes tenían amplios antecedentes de LMC que incluían un tratamiento extenso previo con otro

antineoplásico, como imatinib, hidroxiurea o interferón, y algunos habían sido objeto de un trasplante con células troncales sin éxito (ver "Tabla 8"). 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 recibieron dosis de imatinib ≥ 800 mg/día.

Tabla 5 Características previas de la LMC

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

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

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

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

La tasa de RCC fue 44%. La mediana del tiempo transcurrido hasta lograr la RCC era un poco superior a 3 meses (3,3 meses). De los pacientes que lograron la RCM, el 77% (IC 95 %: 71 % al 84 %) la mantenían a los 24 meses. 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. 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 llegara a cumplir la duración mediana 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 la duración de la RH confirmada fue de 21,5 meses) con la administración de Tasigna®. De los pacientes que lograron la RH, el 49 % (IC 95 %: 35 % al 62 %) la mantenía a los 24 meses. El porcentaje de RCM fue del 32% y el tiempo mediano transcurrido hasta la remisión fue de 2,8 meses. De los pacientes que lograron la RCM, el 66 % (IC 95 %: 50 %-82 %) la mantenía a los 24 meses. No se ha alcanzado la mediana de la duración de la RCM.

En la tabla 6 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 6 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

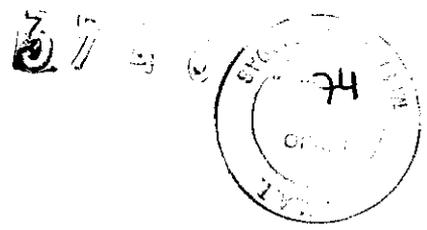
SSL = sin signos de leucemia/respuesta medular.

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.

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, pero no intolerancia. En 22 pacientes en fase crónica en los que se evaluó la eficacia, Tasigna® indujo un porcentaje de RCM del 32% y un porcentaje de RHC del 50%. En 11 pacientes en fase acelerada en los que se evaluó la eficacia, el tratamiento indujo un porcentaje de RH general igual al 36%.

Tras el fracaso del imatinib se observaron 24 mutaciones diferentes de BCR-ABL en el 42% de los pacientes con LMC en fase crónica y el 54% de los pacientes con LMC en fase acelerada en los que se investigó la presencia de mutaciones. Tasigna®



se mostró eficaz en pacientes que presentaban diversos tipos de mutaciones de BCR-ABL asociadas a resistencia al imatinib, excepto la T315I.

Farmacocinética

Absorción

Las concentraciones máximas de nilotinib se alcanzan 3 horas después de la administración oral. La absorción de nilotinib tras la administración oral es de 30% aproximadamente. Cuando Tassigna® 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 Tassigna® 30 minutos o 2 horas después de una comida aumentó la biodisponibilidad de nilotinib en un 29% y 15%, respectivamente (ver "POSOLOGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION", "PRECAUCIONES" e "Interacciones"). La absorción de nilotinib (biodisponibilidad relativa) podría resultar reducida en aproximadamente 48% y 22% en pacientes con gastrectomía total y parcial, respectivamente.

Se ha comprobado que la administración de 1 dosis única de 400 mg de nilotinib utilizando 2 cápsulas de 200 mg y dispersando el contenido de cada una de ellas en 1 cucharadita de compota de manzana es bioequivalente a la administración de 1 dosis única en forma de 2 cápsulas intactas de 200 mg.

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

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

Eliminación

Tras la administración a individuos sanos de 1 dosis única de nilotinib radioactivo, más del 90 % de la dosis se eliminó en un plazo de 7 días, principalmente en las heces. El 69 % de la dosis corresponde al fármaco inalterado.

Linealidad o no linealidad

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

Novartis Argentino S.A.
Farm. Elsa Grese
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Características en los pacientes

El estado estacionario se alcanzaba básicamente hacia el día 8. El aumento de exposición plasmática al nilotinib entre la primera dosis y el estado estacionario fue del doble aproximadamente con la administración diaria y de unas 3,8 veces con la administración de 2 veces al día. La vida media de eliminación aparente, estimada a partir de la farmacocinética de dosis múltiples administradas 1 vez al día, fue de 17 horas aproximadamente. La variabilidad interindividual de la farmacocinética de nilotinib fue entre moderada y grande.

Datos de toxicidad preclínica

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

El nilotinib no afectó ni al sistema nervioso central (SNC) ni a las funciones respiratorias. Los estudios de toxicidad cardíaca *in vitro* evidenciaron una señal preclínica de prolongación del intervalo QT. No se observaron efectos sobre las determinaciones del electrocardiograma (ECG) en los perros o monos expuestos al fármaco por un período de hasta 39 semanas, ni en 1 estudio especial de telemetría realizado en perros.

Los estudios de toxicidad con dosis repetidas de hasta 4 semanas de duración en perros y de hasta 9 meses de duración en macacos revelaron que el hígado es el órgano de afectación principal de la toxicidad del nilotinib. Entre las anomalías observadas cabe citar una mayor actividad de la alanina-aminotransferasa y la fosfatasa alcalina y signos histopatológicos (principalmente hiperplasia o hipertrofia de las células sinusoides o células de Kupffer, hiperplasia de los canales biliares y fibrosis periportal). En general, en bioquímica clínica, las variaciones revertían por completo al cabo de un período de recuperación de 4 semanas; las anomalías histológicas revertían solo parcialmente. Las exposiciones a dosis inferiores asociadas con afectación hepática fueron menores que las que se observan en los seres humanos con 800 mg/día. Se registraron solamente anomalías hepáticas sin importancia en las ratas o ratones tratados por espacio de hasta 26 semanas. En rata, perro y mono se apreciaron aumentos reversibles en las concentraciones de colesterol. En el estudio de 2 años de carcinogenicidad, el órgano target para las lesiones no-neoplásicas fue el útero (dilatación, ectasia vascular, hiperplasia de las células endoteliales, inflamación y/o hiperplasia epitelial).

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

No hubo evidencia de carcinogenicidad en el estudio de 2 años de carcinogenicidad en ratas hasta la administración de nilotinib a 5, 15 y 40 mg/Kg/día. Las exposiciones (en términos de ABC) a los niveles de dosis más elevados representaban aproximadamente 3x a 7x la exposición humana diaria en estado estacionario (basada en ABC) a nilotinib a dosis de 800 mg/día.

El nilotinib no fue teratogénico, pero causó embriotoxicidad y fetotoxicidad cuando la dosis también era tóxica para la progenitora. Tanto en el estudio de fecundidad en machos y hembras, como en el estudio de embriotoxicidad en hembras se observó una mayor pérdida post-implantacional tras la administración del fármaco. Los estudios de toxicidad embrionaria revelaron embrioletalidad y afectación fetal (especialmente una reducción del peso fetal e irregularidades en los huesos y las

vísceras) en la rata y una mayor resorción de fetos y variaciones óseas en el conejo. En las hembras, la exposición al nilotinib en concentraciones no asociadas con efectos adversos evidentes es generalmente inferior o igual a la de los seres humanos que reciben 800 mg/día.

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

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

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

POSOLOGIA/DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION

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

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

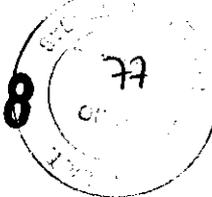
En el caso de pacientes incapaces de ingerir las cápsulas, puede dispersarse el contenido de cada 1 de ellas en 1 cucharadita de té de compota de manzana y debe tomarse de inmediato. No debe utilizarse ningún alimento que no sea compota de manzana ni más de 1 cucharadita de té de esta (ver “ADVERTENCIAS”,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

Si 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.

Posología en pacientes con LMC Ph+ en FC recién diagnosticada

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





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

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

Recomendaciones de vigilancia y ajustes de la dosis

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

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 5").

Tabla 5 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 x 10⁹/L ó cifra de plaquetas <50 x 10⁹/L</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Suspnda Tasigna® y vigile el hemograma. 2. Reanude en un plazo de 2 semanas con la dosis previa cuando la CAN sea >1 x 10⁹/L ó la cifra de plaquetas >50 x 10⁹/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 x 10⁹/L ó cifra de plaquetas <10 x 10⁹/L</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Suspnda Tasigna® y vigile el hemograma. 2. Reanude en un plazo de 2 semanas con la dosis previa cuando la CAN sea >1,0 x 10⁹/L ó la cifra de plaquetas >20 x 10⁹/L. 3. Si las cifras del hemograma permanecen bajas, puede ser necesario reducir la dosis a 400 mg 1 vez al día.

*CAN = cifra absoluta de neutrófilos.

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

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

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

Si se omite 1 dosis, el paciente no debe tomar 1 dosis adicional, sino la dosis usual siguiente que le ha sido prescrita.

Niños y adolescentes

No se han realizado estudios clínicos en niños y adolescentes.

Pacientes de edad avanzada

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 \geq 65 años y los adultos de 18 a 65 años con respecto a seguridad ni a eficacia.

Pacientes con insuficiencia renal

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

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

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Trastornos cardíacos

No se admitieron en los ensayos clínicos pacientes con cardiopatías no controladas o importantes tales como infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho inestable o bradicardia clínicamente significativa.

Se debe tener precaución en los pacientes con anomalías cardíacas importantes (ver "ADVERTENCIAS").

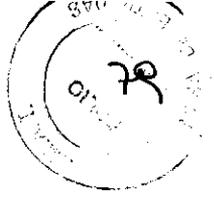
CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad comprobada al nilotinib o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS

Mielosupresión

El tratamiento con Tasigna® se asocia a menudo con trombocitopenia, neutropenia y anemia (CTC del NCI de grado 3 ó 4), con mayor frecuencia en pacientes con LMC resistentes o intolerantes a imatinib, y en particular en aquellos con LMC en FA. Se debe realizar un recuento sanguíneo completo (hemograma y fórmula



leucocitaria) cada 2 semanas durante los primeros 2 meses y luego 1 vez por mes o cuando sea clínicamente conveniente. La mielosupresión generalmente es reversible y usualmente se puede controlar mediante interrupción temporaria de la terapia o con reducción de la dosis (ver "POSOLOGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION").

Prolongación del intervalo QT

Los datos *in vitro* indican que nilotinib puede prolongar la repolarización ventricular cardíaca (el intervalo QT).

En el estudio de Fase III realizado en pacientes con LMC Ph+ en FC recién diagnosticada, la variación del intervalo QTcF medio (promediando los QTcF de cada ECG) en estado de equilibrio con respecto al valor inicial fue de 6 ms en el grupo tratado con 300 mg de nilotinib 2 veces al día. Con la dosis recomendada de 300 mg 2 veces al día ningún paciente presentó un QTcF absoluto >480 ms ni se observaron episodios de taquicardia helicoidal (*Torsade de Pointes*).

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

En un estudio realizado en voluntarios sanos con exposiciones comparables a las de los pacientes, la variación del intervalo QTcF medio con respecto a la cifra inicial (promediando los valores de cada individuo en diferentes momentos), tras restar el valor obtenido con el placebo, fue de 7 ms (IC \pm 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.

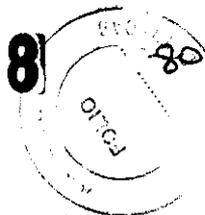
Puede haber una prolongación significativa del intervalo QT cuando Tasigna® se administra inadecuadamente con alimentos o con inhibidores potentes del CYP3A4 o con medicamentos capaces de prolongar dicho intervalo. Por consiguiente, se debe evitar la coadministración de Tasigna® con alimentos, así como el uso simultáneo de Tasigna® con inhibidores potentes del CYP3A4 o medicamentos capaces de prolongar el QT (ver "ADVERTENCIAS: Efectos de la ingesta de alimentos" e "Interacciones"). La presencia de hipopotasemia e hipomagnesemia puede incrementar adicionalmente este efecto (ver "POSOLOGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION").

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

15
 Novartis Argentina S.A.
 Calle Pisco Poso 1000
 Co-Directora Técnica Tel: +54 11 575
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Apoderada



En los ensayos clínicos, se han notificado casos infrecuentes 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 repolarización 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.

Interacciones farmacológicas

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

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

Efectos de la ingesta de alimentos

Los alimentos aumentan la biodisponibilidad de nilotinib. Tasigna® no debe administrarse con alimentos (ver "POSOLOGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION" e "Interacciones") y debe tomarse 2 horas después de 1 comida. No se deben consumir alimentos hasta por lo menos 1 hora después de cada toma.

En el caso de pacientes incapaces de ingerir las cápsulas, puede dispersarse el contenido de cada 1 de ellas en 1 cucharadita de té de compota de manzana y debe tomarse de inmediato. No debe utilizarse ningún alimento que no sea compota de manzana ni más de 1 cucharadita de té de ésta (ver "POSOLOGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION").

Se debe evitar siempre el jugo de pomelo y otros alimentos que puedan inhibir el CYP3A4.

PRECAUCIONES

Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática ejerce un moderado efecto en la farmacocinética de nilotinib. La administración de dosis únicas de nilotinib produjo aumentos del ABC del 35%, 35% o 19% en individuos con insuficiencia hepática leve, moderada o grave, respectivamente, con respecto al grupo comparativo de sujetos cuya función hepática era normal. La $C_{máx}$ de nilotinib prevista en el estado de equilibrio experimentó un aumento del 29%, 18% y 22%, respectivamente. En los estudios clínicos se excluyó a los pacientes con cifras de ALT o AST más de 2,5 veces mayores (o más de 5 veces mayores, si se relacionaban con la enfermedad) que el límite

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575 16
Cta. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

superior del intervalo normal de valores, o con cifras de bilirrubina total unas 1,5 veces mayores que el límite superior del intervalo normal. El nilotinib se metaboliza principalmente en el hígado. Se recomienda cautela en los pacientes con insuficiencia hepática (ver "POSOLOGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION: Recomendaciones de vigilancia y ajuste de dosis").

Lipasa sérica

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

Gastrectomía total

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

Síndrome de lisis tumoral

Casos de síndrome de lisis tumoral han sido reportados en pacientes tratados con Tasigna®. Para las recomendaciones de vigilancia ver "Posología/Dosificación - Modo de administración").

Lactosa

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

Interacciones

Fármacos que pueden aumentar las concentraciones séricas de nilotinib

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

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 coadministra con ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4. Por consiguiente, se debe evitar el tratamiento simultáneo con inhibidores potentes del CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, claritromicina y telitromicina, entre otros) (ver "POSOLOGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION" Y "ADVERTENCIAS"). Se deben tener en cuenta opciones terapéuticas concomitantes que no inhiban o apenas inhiban el CYP3A4.

Fármacos que pueden reducir las concentraciones séricas de nilotinib

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.

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%.

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 $C_{máx}$ y 34% de disminución en $ABC_{0 \rightarrow \infty}$). Tassigna® puede ser administrada concomitantemente con esomeprazol u otro inhibidor de la bomba de protones si fuese necesario.

Fármacos cuyas concentraciones sistémicas pueden alterarse debido al nilotinib

In vitro, nilotinib es identificado como 1 inhibidor competitivo de los citocromos CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 y UGT1A1, con los valores más bajos de K_i observados con el CYP2C9 ($K_i=0,13$ microM). 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. Tassigna® puede ser administrada concomitantemente con warfarina sin que se incremente el efecto anticoagulante. Además, la administración de dosis únicas de nilotinib (Tassigna®) con midazolam a individuos sanos aumenta la exposición al midazolam en un 30 %; sin embargo, la tasa metabólica de 1-hidroximidazolam a midazolam no fue alterada.

Antiarrítmicos y otros fármacos que pueden prolongar el intervalo QT

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

Otras interacciones que pueden modificar las concentraciones séricas

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

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

Embarazo

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

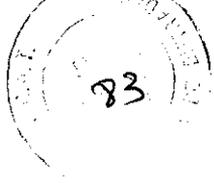
Mujeres en edad de procrear

Se debe aconsejar a las mujeres fértiles que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Tassigna®.

Lactancia

No se sabe si el nilotinib pasa a la leche humana. Los estudios en animales indican que el nilotinib se excreta en la leche materna. Las mujeres no deben amamantar

3748



mientras reciban tratamiento con Tassigna[®], ya que no puede descartarse que existan riesgos para el lactante.

Fecundidad

No se notaron efectos en el número o la motilidad de espermatozoides, ni en la fecundidad de las ratas macho o hembra hasta la mayor dosis administrada, que era unas 5 veces superior a la que se recomienda en los seres humanos (ver "Datos de toxicidad preclínica").

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas

No se han estudiado los efectos de nilotinib sobre la capacidad para conducir vehículos y operar máquinas. Los pacientes que sufran mareos, alteraciones visuales u otros efectos adversos que puedan afectar a la capacidad de conducir vehículos o utilizar máquinas de forma segura no deben llevar a cabo estas actividades mientras dichos efectos adversos persistan (ver "REACCIONES ADVERSAS").

REACCIONES ADVERSAS

LMC Ph+ en FC recién diagnosticada

Los datos presentados a continuación reflejan la exposición a Tassigna[®] 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 25 meses (rango 0,1 – 35,4 meses).

Las reacciones adversas no hematológicas reportadas con una frecuencia muy común fueron exantema, prurito, cefalea, náuseas, fatiga y mialgias. 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 dolor en la parte superior del abdomen, alopecia, constipación, diarrea, piel seca, espasmos musculares, artralgias, dolor abdominal, edema periférico, dolor en las extremidades, dispepsia, vómitos y astenia, todos ellos de intensidad leve a moderada y tratables, que generalmente no necesitaron reducción de dosis. En el 1% de los pacientes tratados con Tassigna en dosis de 300 mg 2 veces al día se produjeron derrames pleurales y pericárdicos. En el 2,5% de esos pacientes se registraron hemorragias gastrointestinales.

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 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 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 3 pacientes (1 del grupo tratado con 300 mg 2 veces al día y 2 del grupo tratado con 400 mg 2 veces al día) se observaron aumentos del intervalo QTcF de más de 60 ms mientras se encontraba en tratamiento con la droga en estudio con respecto a los valores iniciales.

19
Novartis Argentine S.A.
Farm. Elsc Oresa
Co-Directora Técnica M.N. 16.675
Ote. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

3748

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 dos veces al día las reacciones adversas hematológicas consistieron en mielosupresión: trombocitopenia (17%), neutropenia (15%) y anemia (7%). Ver las alteraciones de las pruebas de laboratorio de grado 3 ó 4 en la tabla 7.

En el 9% de los pacientes hubo que interrumpir el tratamiento debido a eventos adversos, con independencia de la causalidad.

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

Los datos que se indican a continuación reflejan la exposición a Tasigna en 458 pacientes con LMC Ph+ en FC ($n = 321$) o acelerada ($n = 137$) resistentes o intolerantes al menos a un 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 común ($> 10\%$ 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 fueron de intensidad leve a moderada. Se observaron con menor frecuencia alopecia, espasmos musculares, anorexia, 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 cardiaca. Se notificaron hemorragias gastrointestinales y del sistema nervioso central en el 1% y en menos del 1% de los pacientes, respectivamente.

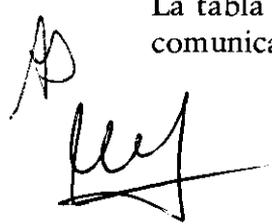
En este estudio, se registraron intervalos QTcF superiores a 500 ms en 4 pacientes ($< 1\%$). No se observaron episodios de taquicardia helicoidal, ni pasajeros ni continuos.

Las RAD hematológicas consistieron en mielodesupresión: trombocitopenia (31%), neutropenia (17%) y anemia (14%). Ver las alteraciones de las pruebas de laboratorio de grado 3 ó 4 en la tabla 7.

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, con independencia de la causalidad.

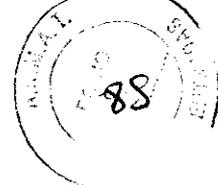
Reacciones adversas notificadas con más frecuencia

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



20
Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica MIN 13.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

3748



Tasigna®. Se han ordenado por su frecuencia, primero las más frecuentes, aplicando 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.

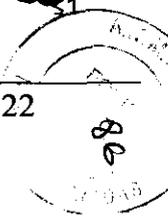
Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orso
Co-Directora Técnica M.N. 16.575
GfC. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Tabla 6

Tabla 2 Reacciones adversas no hematológicas notificadas con mayor frecuencia ($\geq 5\%$ en cualquier grupo tratado con Tassigna)

			LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada						LMC Ph+ en fase crónica o en fase acelerada en pacientes resistentes o intolerantes			
			Tassigna® 300 mg dos veces al día	Tassigna® 400 mg dos veces al día	Imatinib 400 mg una vez al día	Tassigna® 300 mg dos veces al día	Tassigna® 400 mg dos veces al día	Imatinib 400 mg una vez al día	Tassigna® 400 mg dos veces al día			
			TODOS LOS GRADOS (%)			GRADO 3 o 4 (%)			TODOS LOS GRADOS (%)	GRADO 3 o 4 (%)	LMC-FC GRADO 3/4 (%)	LMC-FA GRADO 3/4 (%)
Clase de órgano, aparato o sistema	Frecuencia	Reacción adversa	N = 27 9 %	N = 27 7 %	N = 28 0 %	N = 27 9 %	N = 27 7 %	N = 28 0 %	N = 458 %	N = 45 8 %	N = 321 %	N = 137 %
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Anorexia	2	4	2	0	0	0	7	<1	<1	3748
Trastornos del sistema	Muy frecuente	Cefalea	14	22	9	1	1	<1	15	1	2	

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Elisa Orso
 Co-Dirección Técnica M.N. 15.575
 Cte. de Asuntos Regulatorios
 Apoderada



			LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada						LMC Ph+ en fase crónica o en fase acelerada en pacientes resistentes o intolerantes			
			Tasigna® 300 mg dos veces al día	Tasigna® 400 mg dos veces al día	Imatinib 400 mg una vez al día	Tasigna® 300 mg dos veces al día	Tasigna® 400 mg dos veces al día	Imatinib 400 mg una vez al día	Tasigna® 400 mg dos 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 = 27 9 %	N = 27 7 %	N = 28 0 %	N = 27 9 %	N = 27 7 %	N = 28 0 %	N = 458 %	N = 45 8 %	N = 321 %	N = 137 %

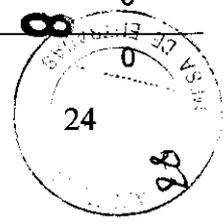
a
nervio
so

Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Náuseas	14	21	34	<1	1	0	20	<1	<1	<1
	(Muy frecuente)	Estreñimiento	9	6	<2	0	<1	0	12	<1	<1	0
	Muy frecuente	Diarrea	8	7	26	<1	0	1	11	2	2	<1
	Frecuent	Vómitos	5	9	18	0	1	0	10	<1	<1	0

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Elsa Orsatti
 C/ Dirección Técnica M.N. 16.675
 C/ de Asuntos Regulatorios
 Apoderada

			LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada						LMC Ph+ en fase crónica o en fase acelerada en pacientes resistentes o intolerantes			
			Tasigna® 300 mg dos veces al día	Tasigna® 400 mg dos veces al día	Imatinib 400 mg una vez al día	Tasigna® 300 mg dos veces al día	Tasigna® 400 mg dos veces al día	Imatinib 400 mg una vez al día	Tasigna® 400 mg dos 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 = 27 9 %	N = 27 7 %	N = 28 0 %	N = 27 9 %	N = 27 7 %	N = 28 0 %	N = 458 %	N = 45 8 %	N = 321 %	N = 137 %
	e											
	Frecuente	Dolor en la parte superior del abdomen	9	7	6	<1	0	<1	5	<1	<1	0
	Frecuente	Abdominalgia	6	5	4	0	<1	0	6	<1	<1	<1
	Frecuente	Dispepsia	5	5	5	0	0	0	3	0	0	0
Trastornos	Muy	Exantema	32	37	13	<1	3	2	28	1	2	0

3748



NOVARTIS ARGENTINA S.A.
 Farm. Elsa Orsola
 Co-Directora Técnica M.F. 15.575
 Dir. de Asuntos Regulatorios
 Apoderada

			LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada						LMC Ph+ en fase crónica o en fase acelerada en pacientes resistentes o intolerantes			
			Tasigna® 300 mg dos veces al día	Tasigna® 400 mg dos veces al día	Imatinib 400 mg una vez al día	Tasigna® 300 mg dos veces al día	Tasigna® 400 mg dos veces al día	Imatinib 400 mg una vez al día	Tasigna® 400 mg dos 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 = 27 9 %	N = 27 7 %	N = 28 0 %	N = 27 9 %	N = 27 7 %	N = 28 0 %	N = 458 %	N = 45 8 %	N = 321 %	N = 137 %
de la piel y del tejido subcutáneo	frecuente											
	Muy frecuente	Prurito	16	13	6	<1	<1	0	24	<1	<1	0
	Muy frecuente	Alopecia	9	13	5	0	0	0	9	0	0	0
	Frecuente	Piel seca	8	10	5	0	0	0	5	0	0	0
	Frecuente	Eritema	2	6	3	0	0	0	5	<1	<1	0
Trastornos osteomuscul	Muy frecuente	Mialgias	10	11	10	<1	0	0	10	<1	<1	<1

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Elise Orsola
 Cd. Directora Técnica M.N. 15.575
 Cte. de Asuntos Regulatorios
 Apoderada

3748

25

MESA DE

Handwritten signature/initials

			LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada						LMC Ph+ en fase crónica o en fase acelerada en pacientes resistentes o intolerantes			
			Tasigna® 300 mg dos veces al día	Tasigna® 400 mg dos veces al día	Imatinib 400 mg una vez al día	Tasigna® 300 mg dos veces al día	Tasigna® 400 mg dos veces al día	Imatinib 400 mg una vez al día	Tasigna® 400 mg dos 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 = 27 9 %	N = 27 7 %	N = 28 0 %	N = 27 9 %	N = 27 7 %	N = 28 0 %	N = 458 %	N = 45 8 %	N = 321 %	N = 137 %
Aparatos y del tejido conectivo	Frecuente	Artralgias	7	9	8	<1	0	<1	7	<1	1	0
	Frecuente	Espasmos musculares	8	7	27	0	<1	<1	8	<1	<1	0
	Frecuente	Osteodinia	4	4	3	0	0	<1	6	<1	<1	0
	Frecuente	Dolor en una extremidad	5	2	7	<1	<1	<1	5	<1	<1	<1

NOVARTIS ARGENTINA S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Cto. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

26
db

Handwritten signature

LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada

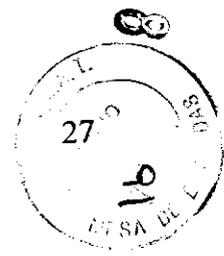
LMC Ph+ en fase crónica o en fase acelerada en pacientes resistentes o intolerantes

Tasigna® 300 mg dos veces al día
 Tasigna® 400 mg dos veces al día
 Imatinib 400 mg una vez al día
 Tasigna® 300 mg dos veces al día
 Tasigna® 400 mg dos veces al día
 Imatinib 400 mg una vez al día

Tasigna® 400 mg dos veces al día

Clase de órgano, aparato o sistema	Frecuencia	Reacción adversa	LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada			LMC Ph+ en fase crónica o en fase acelerada en pacientes resistentes o intolerantes			TOTAL	GRADO 3 o 4 (%)	LMC-FC GRADO 3/4 (%)	LMC-FA GRADO 3/4 (%)
			TODOS LOS GRADOS (%)	TODOS LOS GRADOS (%)	GRADO 3 o 4 (%)	TODOS LOS GRADOS (%)	GRADO 3 o 4 (%)					
			N = 27 9 %	N = 27 7 %	N = 28 0 %	N = 27 9 %	N = 27 7 %	N = 28 0 %	N = 458 %	N = 45 8 %	N = 321 %	N = 137 %
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Fatiga	11	9	10	0	<1	<1	17	1	1	<1
	Frecuente	Astenia	9	5	8	<1	<1	0	6	0	0	0
	Frecuente	Edema periférico	5	6	15	0	0	0	6	0	0	0

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Elsa Orcea
 Ger. Directora Técnica M.N. 15.575
 Ger. de Asuntos Regulatorios
 Apoderada



3748

Datos adicionales de los ensayos clínicos

En los pacientes de los estudios clínicos con Tassigna® se registraron las siguientes RAD en las dosis recomendadas con una frecuencia inferior al 5% (*frecuente*: $\geq 1/100$ y $< 1/10$; *infrecuente*: $\geq 1/1000$ y $< 1/100$; los acontecimientos registrados 1 sola vez se presentan como de frecuencia *desconocida*). En el caso de las RAD enumeradas en el apartado "Exámenes complementarios", también se enumeran las reacciones *muy frecuentes* ($\geq 1/10$) no incluidas en la tabla 6. Estas reacciones adversas se especifican según su importancia clínica y en orden decreciente de gravedad en cada categoría.

Infecciones e infestaciones: *Frecuentes*: foliculitis. *Infrecuentes*: infecciones de las vías respiratorias superiores (incluye faringitis, rinofaringitis, rinitis), neumonía, bronquitis, infecciones de las vías urinarias, infecciones herpéticas, candidiasis (incluyendo candidiasis oral), gastroenteritis. *Frecuencia desconocida*: septicemia, abscesos subcutáneos, abscesos anales, forúnculos, tiña podal.

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

Trastornos de la sangre y el sistema linfático: *Frecuente*: neutropenia febril, pancitopenia, linfopenia. *Frecuencia desconocida*: trombocitemia, leucocitosis, eosinofilia.

Trastornos del sistema inmunitario: *Frecuencia desconocida*: hipersensibilidad.

Trastornos endocrinos: *Infrecuente*: hipertiroidismo, hipotiroidismo. *Frecuencia desconocida*: hiperparatiroidismo secundario, tiroiditis.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: *Frecuentes*: desequilibrio hidroelectrolítico (incluye hipomagnesemia, hiperpotasemia, hipopotasemia, hiponatremia, hipocalcemia, hipofosfatemia, hipercalcemia, hiperfosfatemia), diabetes mellitus, hiperglucemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, disminución del apetito. *Infrecuentes*: deshidratación, aumento del apetito. *Frecuencia desconocida*: hiperuricemia, gota, hipoglucemia, dislipidemia.

Trastornos psiquiátricos: *Frecuentes*: depresión, insomnio, ansiedad. *Frecuencia desconocida*: desorientación, estado confusional, amnesia, disforia.

Trastornos del sistema nervioso: *Frecuentes*: mareo, neuropatía periférica hipoestesia, parestesia. *Infrecuentes*: hemorragia intracraneal, pérdida de conciencia (incluyendo síncope), migraña, temblor, trastornos de la atención, hiperestesia.

Frecuencia desconocida: edema cerebral, neuritis óptica, letargo, disestesia, Síndrome de pierna inquieta. **Oftalmopatías:** *Frecuentes*: hemorragia ocular, prurito ocular, conjuntivitis, sequedad ocular. *Infrecuentes*: déficit de la visión, visión borrosa, disminución de la agudeza visual, edema palpebral, fotopsias, hiperemia (escleral, conjuntival, ocular), irritación ocular. *Frecuencia desconocida*: papiledema, diplopía, fotofobia, hinchazón ocular, blefaritis, dolor ocular, coriorretinopatía, hemorragia conjuntival, conjuntivitis alérgica, enfermedad de la superficie ocular.

Trastornos del oído y el laberinto: *Frecuentes*: vértigo. *Frecuencia desconocida*: deficiencia auditiva, dolor de oídos, tinitus.

Trastornos cardíacos: *Frecuentes*: angina de pecho, arritmia (incluye bloqueo auriculoventricular, aleteo cardíaco, extrasístoles, fibrilación auricular, taquicardia, bradicardia), palpitaciones, prolongación del intervalo electrocardiográfico QT. *Infrecuentes*: insuficiencia cardíaca, derrame pericárdico, coronariopatía, cianosis, soplo

cardíaco. *Frecuencia desconocida*: infarto de miocardio, disfunción ventricular, pericarditis, disminución de la fracción de eyección.

Trastornos vasculares: *Frecuentes*: hipertensión, crisis vasomotoras. *Infrecuentes*: crisis hipertensiva, hematoma. *Frecuencia desconocida*: (shock) hemorrágico, esclerosis arterial obliterante hipotensión, trombosis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: *Frecuentes*: disnea, disnea de esfuerzo, epistaxis, tos, disfonía. *Infrecuentes*: edema pulmonar, derrame pleural, neumopatía intersticial, dolor pleurítico, pleuresía, dolor faringolaríngeo, irritación de garganta. *Frecuencia desconocida*: hipertensión pulmonar, sibilancias.

Trastornos gastrointestinales: *Frecuentes*: pancreatitis, molestias abdominales, distensión abdominal, dispepsia, disgeusia, flatulencia. *Infrecuentes*: hemorragia gastrointestinal, melena, úlceras bucales, reflujo gastroesofágico, esomatitis, dolor esofágico, xerostomía. *Frecuencia desconocida*: úlcera gastrointestinal con perforación, hemorragia retroperitoneal, hematemesis, úlcera gástrica, esofagitis ulcerosa, subíleo, gastritis, enterocolitis, hemorroides, hernia hiatal, hemorragia rectal, sensibilidad dental, gingivitis.

Trastornos hepatobiliares: *Frecuentes*: alteración de la función hepática. *Infrecuentes*: hepatotoxicidad, hepatitis, ictericia. *Frecuencia desconocida*: colestasis, hepatomegalia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: *Frecuentes*: sudores nocturnos, eccema, urticaria, eritema, hiperhidrosis, contusiones, acné, dermatitis (incluyendo alérgica y acneiforme), piel seca. *Infrecuentes*: exantema exfoliativo, erupciones medicamentosas, dolor de la piel, equimosis, tumefacción facial. *Frecuencia desconocida*: 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.

Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo: *Frecuentes*: dolor torácico osteomuscular, dolor osteomuscular, dolor en flanco. *Infrecuentes*: rigidez osteomuscular, debilidad muscular, tumefacción articular. *Frecuencia desconocida*: artritis

Trastornos renales y urinarios: *Frecuentes*: polaquiuria. *Infrecuentes*: disuria, urgencia miccional, nicturia. *Frecuencia desconocida*: insuficiencia renal, hematuria, incontinencia urinaria, cromaturia.

Trastornos del aparato reproductor y mamarios: *Infrecuentes*: mastodinia, ginecomastia, disfunción eréctil. *Frecuencia desconocida*: induración mamaria, menorragia, tumefacción del pezón.

Trastornos generales y en el sitio de la administración: *Frecuentes*: fiebre, dolor torácico (incluyendo dolor de pecho no cardíaco), dolor (incluyendo cervicalgia y dorsalgia) molestias torácicas, malestar. *Infrecuentes*: edema facial, edema gravitatorio, enfermedad de tipo gripal, escalofríos, sensación de cambios en la temperatura corporal (incluyendo sensación de calor y frío). *Frecuencia desconocida*: edema localizado.

Exámenes complementarios: *Frecuentes*: disminución de la hemoglobina, elevación de la amilasa sanguínea, elevación de la γ -glutamyltransferasa, elevación de la

creatina-fosfoquinasa sanguínea, incremento de la fosfatasa alcalina en sangre, disminución de peso, aumento de peso. *Infrecuentes*: elevación de la lactato-deshidrogenasa sanguínea, elevación de la urea sanguínea. *Frecuencia desconocida*: elevación de la troponina, elevación de la bilirrubina sanguínea no conjugada, elevación de la insulinemia, elevación de las lipoproteínas (incluyendo de baja y alta densidad), elevación de la parathormona sanguínea.

Alteraciones de las pruebas de laboratorio

En la tabla 7 se presentan las alteraciones clínicamente importantes o graves de los valores de las pruebas hematológicas o bioquímicas habituales.

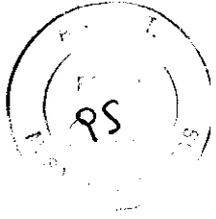
Tabla 7: Alteraciones de las pruebas de laboratorio de grado 3 ó 4

	LMC Ph+ en FC recién diagnosticada			LMC Ph+ en pacientes resistentes o intolerantes	
	Tasigna® 300 mg 2 veces al día N = 279	Tasigna® 400 mg 2 veces al día N = 277	Imatinib 400 mg 1 vez al día N = 280	LMC- FC N = 321	LMC-FA N = 137
Parámetros hematológicos					
Mielosupresión					
-Neutropenia	12 %	11 %	21 %	31 %	42 %
-Trombocitopenia	10 %	12 %	9 %	30 %	42 %
-Anemia	4 %	4 %	5 %	11 %	27 %
Parámetros bioquímicos					
-Elevación de la creatinina	0 %	0 %	<1 %	1 %	<1 %
-Elevación de la lipasa	7 %	8 %	3 %	18 %	18 %
-Elevación de la ASAT	1 %	3 %	1 %	3 %	2 %
-Elevación de la ALAT	4 %	9 %	3 %	4 %	4 %
-Hipofosfatemia	5 %	6 %	8 %	17 %	15 %
-Elevación de la bilirrubina (total)	4 %	8 %	<1 %	7 %	9 %

Experiencia Postmarketing

Las siguientes reacciones adversas han derivado de 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.

3748



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

SOBREDOSIFICACION

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

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

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

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

INFORMACION PARA EL PACIENTE

Lea este prospecto detenidamente antes de tomar Tassigna®.

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

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

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

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

1) Qué es Tassigna® y para qué se usa

Qué es Tassigna®

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

Para qué se usa Tassigna®

Tassigna® 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.

Tassigna® se usa en pacientes adultos con:

- LMC recientemente diagnóstica.
- 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.

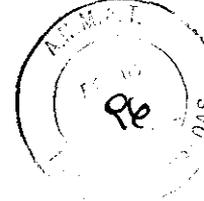
Cómo actúa Tassigna®

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. Tassigna® bloquea esa señal y detiene así la multiplicación de dichas células.

Vigilancia del tratamiento con Tassigna®

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) así como el funcionamiento de páncreas e hígado para ver cómo se tolera Tassigna®. Los estudios sanguíneos también controlarán los

31
Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Grossa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



electrolitos en su cuerpo (potasio y magnesio), que son importantes para el buen funcionamiento de su corazón. Su frecuencia cardíaca también será monitoreada usando una máquina que mide la actividad eléctrica del corazón (electrocardiograma).

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.

2) 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) al nilotinib o a cualquiera de los componentes de Tasigna® indicados en este prospecto (ver "FORMULA").

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

Tenga un especial cuidado con Tasigna®

- Si usted padece un trastorno cardíaco o un desorden del ritmo cardíaco, por ejemplo, una anomalía electrocardiográfica conocida como «prolongación del intervalo QT».
- Si usted recibe tratamiento con medicamentos que afectan a la frecuencia cardíaca (antiarrítmicos) o medicamentos que pueden tener un efecto no deseado sobre la función del corazón (prolongación del intervalo QT) (ver "Uso de otros medicamentos").
- Si usted está siendo tratado con medicamentos que afectan el hígado (ver "Uso de otros medicamentos").
- Si usted sufre de una falta de potasio o de magnesio.
- Si usted padece una enfermedad hepática.
- Si usted ha padecido pancreatitis (páncreas inflamado).
- Si usted ha sido sometido a un procedimiento quirúrgico de extracción de todo el estómago (gastrectomía total).

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

Durante el tratamiento con Tasigna®

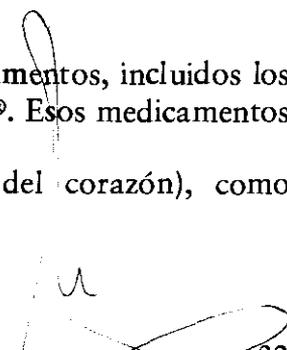
Llame a su médico inmediatamente o tan pronto como sea posible si usted sufre un desmayo (pérdida de conciencia) o tiene un ritmo cardíaco irregular durante el tratamiento, ya que estas condiciones pueden deberse a un trastorno cardíaco serio. Se han reportado casos infrecuentes de muerte súbita (1 cada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

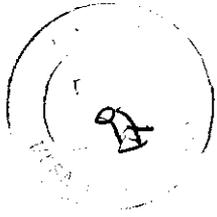
Uso de otros medicamentos

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.


 32
 Novartis Argentina S.A.
 Farm. Elsa Orsini
 C6-Directora Técnica AM 15 575
 Cta. de Asuntos Regulatorios
 Apoderada



- Cloroquina, halofantrina, claritromicina, haloperidol metadona, bepridil y pimozida - medicamentos que podrían tener un efecto indeseable en la función del corazón (prolongación del intervalo QT).
- Ketoconazol, itraconazol, voriconazol, moxifloxacin, 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).

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

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

Toma de Tasigna® con alimentos y bebidas

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

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

Si tiene dificultades para ingerir las cápsulas, puede dispersarse el contenido de cada 1 de ellas en 1 cucharadita de té de compota de manzana y debe tomarse de inmediato. Para más información ver sección 3 “Cómo tomar Tasigna®”

Personas de edad avanzada (de 65 años o mayores)

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

Niños y adolescentes (menores de 18 años)

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

Embarazo y lactancia

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

Mujeres en edad de procrear

- Las mujeres en edad de procrear deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces mientras tomen Tasigna®.

Consulte con el médico antes de tomar cualquier medicamento.



Conducción de vehículos y manejo de máquinas

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

Información importante sobre uno de los excipientes de Tasigna®

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

3) Cómo tomar Tasigna®

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

Cantidad de Tasigna® que debe tomar

- Pacientes recientemente diagnosticados con LMC: tomar 2 cápsulas 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 de 200 mg dos 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:

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

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

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

Forma de tomar Tasigna®

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

Si usted tiene dificultades para ingerir las cápsulas:

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

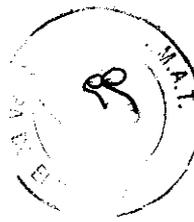
Duración del tratamiento con Tasigna®

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

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

Si toma más Tasigna® de lo debido

Si usted ha tomado más cápsulas 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. Puede ser necesario un tratamiento médico.

Si se olvida de tomar Tasigna®

Si alguna vez se olvida de tomar 1 dosis, tome la siguiente en el horario habitual. No duplique la dosis para compensar las cápsulas omitidas.

Si interrumpe el tratamiento con Tasigna®

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

4) Posibles efectos secundarios

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

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

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

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

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

Infrecuentes: Afectan a menos de 1 cada 100 pacientes.

Algunos efectos secundarios pueden ser graves.

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

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

Estos efectos secundarios son muy frecuentes, frecuentes, infrecuentes 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, tensión arterial alta, ritmo cardíaco irregular (rápido o lento), palpitaciones, desmayo, palidez de labios, encías o piel (signos de trastornos cardíacos).
- Dificultad para respirar, dolor al respirar, tos, sibilancias (signos de trastornos pulmonares).
- Fiebre, moretones, infecciones frecuentes (signos de trastornos de la sangre).
- Debilidad o parálisis de miembros o del rostro, dificultad para hablar, dolor de cabeza intenso; visión, sensación o audición de cosas que no existen, pérdida de la conciencia, confusión, desorientación, temblores, sensación de hormigueo, dolor o falta de sensibilidad en los dedos de las manos y de los pies, (signos de trastornos del sistema nervioso).
- Sed, sequedad de piel, irritabilidad, orina oscura, reducción del volumen de orina, dificultad y dolor al orinar, necesidad exagerada de orinar, sangre en la orina (signos de trastornos del riñón o del tracto urinario).
- Visión borrosa, pérdida de la vista, sangrado ocular, aumento de la sensibilidad de los ojos a la luz, dolor o enrojecimiento en los ojos, hinchazón y picazón en

[Handwritten signature]

los párpados, disminución de la agudeza visual, irritación de los ojos (signos de desórdenes en la visión).

- Hinchazón y dolor en una parte del cuerpo (signos de coagulación dentro de una vena).
- Dolor de abdomen, náuseas, vómitos de sangre, materia fecal negra o sanguinolenta, estreñimiento, acidez, hinchazón del abdomen (signos de trastornos gastrointestinales).
- Dolor abdominal alto (medio o izquierdo) severo (signos de posible inflamación del páncreas).
- Piel y ojos amarillentos, náuseas, pérdida de apetito, orina de color oscuro (signos de trastornos en el hígado).
- Sarpullido, bultos rojizos dolorosos, dolor de articulaciones y músculos (signos de trastornos de la piel).
- Sed excesiva, alta producción de orina, aumento de apetito con disminución de peso corporal, cansancio (signos y síntomas de altos niveles de azúcar en la sangre).
- Ritmo cardíaco rápido, ojos saltones, pérdida de peso, hinchazón en el frente del cuello (signos de aumento de la actividad de la glándula tiroides).
- Aumento de peso, cansancio, pérdida de pelo, debilidad muscular, sensación de frío (signos de disminución de la actividad de la glándula tiroides).
- Dolor de cabeza severo, a menudo acompañado de náuseas, vómitos y sensibilidad a la luz (signos de migraña).
- Mareos, sensación de estar dando vueltas.
- Náuseas, falta de aire, ritmo cardíaco irregular, orina oscura, cansancio y/o disconfort articular asociado con anormalidades de laboratorio (como potasio elevado, ácido úrico, y niveles de fósforo y calcio bajos en la sangre).
- Entumecimiento, dolor, malestar, sensación de frío en sus piernas y pies que usualmente aparece mientras camina o hace ejercicio (signos de arterias bloqueadas en sus piernas).

Si usted experimenta alguno de estos efectos, comuníquelos al médico de inmediato. Algunos efectos secundarios son muy frecuentes.

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

Algunos efectos secundarios son frecuentes.

- Dolor de abdomen, malestar estomacal después de comer, flatulencia.
- Dolor de hueso, dolor de articulaciones, espasmos musculares.
- Dolor, incluyendo dolor de espalda, cuello y en las extremidades, dolor o molestias en el costado del cuerpo.
- Rubefacción cutánea, piel seca, acné, piel verrugosa, disminución de sensibilidad en la piel.

- Disminución o aumento de peso, disminución del apetito, alteración del sentido del gusto.
- Insomnio, depresión, ansiedad.
- Trastornos vocales.
- Sangrados nasales.
- Frecuente necesidad de orinar.
- Malestar general.
- Picazón ocular, ojo seco.

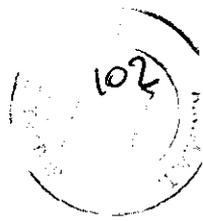
Algunos efectos secundarios son infrecuentes.

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

Durante el tratamiento con Tassigna®, puede obtener parámetros sanguíneos anormales, como disminución del nivel de células sanguíneas (glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas), elevación de los niveles de lipasa o amilasa (función pancreática), elevación de los niveles de bilirrubina (función hepática), elevación del nivel de creatinina (función renal), elevación del nivel de potasio o disminución del nivel de magnesio.

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

- Sensación de adormecimiento o de hormigueo en los dedos de las manos y de los pies (conocido como síndrome de manos y pies), verrugas, aumento de la sensibilidad de la piel a la luz, ampollas, quistes de líquido, piel grasa, piel pálida, manchas oscuras en la piel, adelgazamiento de la piel, trastornos cutáneos, infecciones cutáneas.
- Dificultad para oír, dolor de oídos, ruidos (timbre) en los oídos.
- Rigidez y dolor en articulaciones. • Falta de energía, trastornos emocionales, pérdida de memoria.
- Incontinencia urinaria, color anormal de la orina, hemorroides.
- Sensación de endurecimiento de las mamas, inflamación de los pezones, menstruación abundante.
- Sangrado de encías, ablandamiento o inflamación de encías, sensibilidad dental.
- Impulso de mover una parte del cuerpo (comúnmente la pierna) para detener sensaciones molestas.



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

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

5) Cómo almacenar Tasigna®

- No use Tasigna® luego de la fecha de vencimiento que se indica en el envase.
- La fecha de vencimiento se refiere al último día de mes indicado.
- No conservar a más de 30°C.
- Conservar en el envase original para proteger el producto de la humedad.
- Mantener fuera del alcance del alcance y la vista de los niños.

6) Información adicional

Qué es Tasigna®?

La sustancia activa de Tasigna® es nilotinib. Cada cápsula de 150 mg contiene 150 mg de nilotinib. Cada cápsula 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 de gelatina de 150 mg se compone de: gelatina, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172) y óxido de hierro negro (E172) para la impresión de la misma.
- La cápsula de gelatina de 200 mg se compone de: gelatina, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172) y óxido de hierro rojo (E172) para la impresión de la misma.

Cómo es la apariencia de Tasigna y su contenido

Las cápsulas duras de 150 mg son rojas con una impresión de color negro ("NVR/BCR").

Las cápsulas duras de 200 mg son amarillo claro con una impresión color rojo ("NVR/TKI").

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 28, 56, 84, 112 y 280 cápsulas duras, siendo este último para "uso exclusivo hospitalario"

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a menos de 30°C en su envase original.

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

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

® Marca Registrada

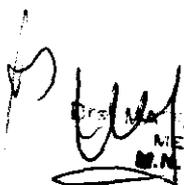
Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG - Stein, Suiza.

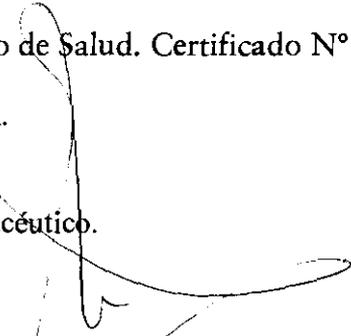
Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

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

CDS: 04/02/2011


DR. LUCIO JERONCIC
 MEDICA
 M.N. 58311


 Novartis Argentina S.A.
 Erm. Elsa Orosz
 Co-Directora Técnica M.N. 45.575
 Gta. de Asuntos Regulatorios
 Apoderada