



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN Nº

5163

BUENOS AIRES, **08 SEP 2010**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-011.828-10-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la especialidad medicinal denominada TASIGNA / NILOTINIB, 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.

Que a fojas 281 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N°

5 1 6 3

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por Decreto N° 1.490/92 y Decreto N° 425/10.

Por el/lo:

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 43 a 111.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6630/07 los prospectos autorizados, por las fojas 43 a 65 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.

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



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° **5163**

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° 1-0047-0000-011.828-10-2.

DISPOSICION N°

m.b.

5163


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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 N° **5163** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.165 y de acuerdo a lo solicitado por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: TASIGNA / NILOTINIB.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6630/07, Tramitado por expediente N° 1-0047-0000-016.468-07-0.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
PROSPECTOS	Anexo de Disposición N° 4132/09.	Prospectos de fojas 43 a 111, corresponde desglosar de fojas 43 a 65.-----

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

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.....,del mes de **08 SEP 2010**

Expediente N° 1-0047-0000-011.828-10-2.

DISPOSICIÓN N°

m.b.

5163

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

DR. CARLOS CHIALE

5763 ORIGINAL



PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO

Novartis

TASIGNA®

NILOTINIB

Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada

Industria Suiza

FORMULA

Cada cápsula dura contiene:

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

Excipientes: lactosa monohidratada, crospovidona, poloxámero 188, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio. *Composición de la cápsula:* gelatina, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172).....c.s.

ACCION TERAPEUTICA

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

INDICACIONES

Tasigna® está indicado para el tratamiento de la fase crónica (FC) y fase acelerada (FA) de la leucemia mieloide crónica (LMC) asociada al cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) en pacientes adultos con resistencia o intolerancia a por lo menos un tratamiento previo que incluya el imatinib.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

Tasigna® es un inhibidor potente 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 y mantiene su actividad contra las formas mutadas de BCR-ABL resistentes al imatinib (32/33). Como consecuencia de dicha actividad, el nilotinib inhibe selectivamente la proliferación e induce la apoptosis de líneas celulares y de células leucémicas primarias Ph+ de pacientes con LMC. En los modelos murinos de LMC, el nilotinib, en monoterapia oral, reduce la carga tumoral y prolonga la 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 EPHIRIN, 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").

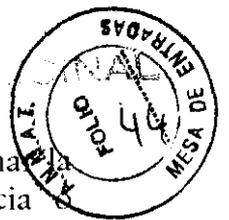
Tabla 1 Perfil quinásico de nilotinib (fosforilación CI₅₀ nM)

Bcr-Abl	Pdgfr	KIT
20	69	210

Estudios Clínicos

LMC Ph+ en pacientes resistentes o intolerantes

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.576
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



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

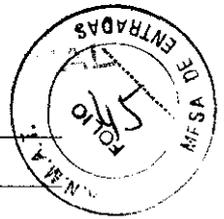
	Fase crónica (FC) N = 321	Fase acelerada (FA) N = 137
Duración mediana del tratamiento, en días (percentiles 25-75).	561 (196-852)	264 (115-595)

La resistencia a imatinib consiste en 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 al 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 el imatinib, la hidroxiurea o el interferón, y algunos habían sido objeto de un trasplante con células troncales sin éxito. 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.

	Fase crónica (FC) (n = 321)	Fase acelerada (FA) (n = 137)*
Mediana del tiempo transcurrido desde el diagnóstico, en meses (intervalo de valores)	68 (5-275)	70 (2-298)
Imatinib		
Resistencia	226 (70 %)	109 (80 %)
Intolerancia sin RCI	95 (30 %)	27 (20 %)
Mediana de la duración del tratamiento con imatinib, en días (percentiles 25-75)	975 (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 criterio principal de valoración de la eficacia fue la respuesta citogenética mayor (RCM), definida como «la eliminación [respuesta citogenética completa: RCC] o la reducción significativa, hasta <35 % [respuesta citogenética parcial], de las metafases Ph+ en células hematopoyéticas Ph+». Se evaluó la respuesta hematológica completa (RHC) como criterio secundario en la población de pacientes en FC. En los pacientes en FA, el criterio principal de valoración de la eficacia fue la respuesta hematológica general confirmada (RH), definida ya sea como una «respuesta hematológica completa», como «la ausencia de signos de leucemia» o como «el retorno a la FC».

Fase crónica(FC): El porcentaje de RCM en los 321 pacientes en FC 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)RCMy continua (no se cumplió la duración mediana).

La mediana del tiempo transcurrido hasta lograr la RCM era un poco superior a 3 meses (3,3 meses). De los pacientes que lograron la RCM, el 77% (IC 95 %: 71 %-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 FC 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 FC, la tasa estimada de sobrevida general a los 24 meses era del 87 %. **Fase acelerada(FA):** El porcentaje de RH confirmada general en los 137 pacientes en FA 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 %-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.

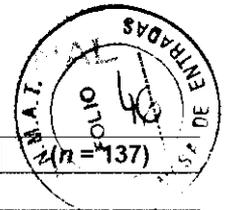
En la tabla 4 se presentan los porcentajes de remisión en ambos grupos terapéuticos.

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

Tabla 4 Respuesta en la LMC

(Mejor tasa de respuesta)	Fase crónica (FC)			Fase acelerada (FA)		
	Intolerancia	Resistencia	Total	Intolerancia	Resistencia	Total*

3



	(n = 95)	(n = 226)	(n = 321)	(n = 27)	(n = 109)	(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 FC	-	-	-	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 FC 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 FC o FA que hubiesen recibido de antemano múltiples tratamientos con algún inhibidor de tirosín-quinasas, además del imatinib. De estos pacientes, 30/36 (el 83%) presentaban resistencia terapéutica, pero no intolerancia. En 22 pacientes en FC 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 FA 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 FC y el 54% de los pacientes con LMC en FA 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.

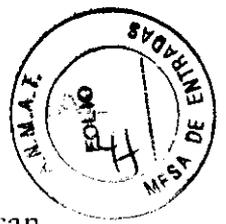
Farmacocinética

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 Tasigna® se administra con alimentos a voluntarios sanos, la C_{máx} (concentración plasmática máxima) y el ABC (área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo) de nilotinib aumentan en un 112% y un 82%, respectivamente, en comparación con la administración en ayunas. La administración de Tasigna® 30 minutos o 2 horas después de una comida aumentó la biodisponibilidad de nilotinib en un 29% y 15%, respectivamente (ver "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.

5163



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%. No hay ensayos acerca del pasaje al líquido cefalorraquídeo.

Biotransformación

Las vías metabólicas principales identificadas en individuos sanos son la desmetilación y la hidroxilación a través de CYP3A4. El nilotinib es el principal componente circulante en el plasma. Ninguno de los metabolitos contribuye significativamente a la actividad farmacológica de nilotinib.

Eliminación

Después de administrar 1 sola dosis de nilotinib radiomarcado en voluntarios sanos, se eliminó más del 90% de la dosis en un lapso de 7 días, principalmente en las heces. La proporción de principio activo sin cambios fue del 68,5%, la eliminación en forma de metabolitos, del 21,4%. La eliminación en la orina es del 4,5% de la dosis (en forma de glucurónidos). La vida media de eliminación, derivada de la farmacocinética con dosis diarias múltiples es de aproximadamente 17 horas.

Linealidad o no linealidad

La exposición a nilotinib en el estado estacionario era dependiente de la dosis, pero a partir de 400 mg 1 vez al día, la exposición sistémica aumentaba de forma menos proporcional a la dosis. La exposición plasmática diaria al nilotinib con la posología de 400 mg 2 veces al día en el estado estacionario fue un 35% superior a la de la posología de 800 mg 1 vez al día. No hubo un incremento importante de exposición al nilotinib cuando se aumentó la dosis de 400 mg 2 veces al día a 600 mg 2 veces al día.

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 y de fototoxicidad.

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 semanas 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

5

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

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 las 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 la rata, el perro y el mono se apreciaron aumentos reversibles en las concentraciones de colesterol.

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.

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 (consumo de alimentos y ganancia ponderal menores) 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.

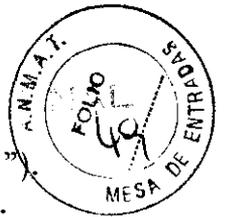
El nilotinib absorbe luz en el intervalo de los UV-B y UV-A y penetra en la piel, lo cual es indicativo de un potencial fototóxico *in vitro*. No obstante, no se ha observado fototoxicidad *in vivo*. Por consiguiente, el riesgo de que el nilotinib cause fotosensibilización en los pacientes es extremadamente pequeño.

No se efectuaron estudios de carcinogénesis con el nilotinib.

POSOLOGIA/DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION

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

5163



La dosis recomendada de Tasigna® es 400 mg 2 veces al día (ver "Farmacocinética"). El tratamiento debe continuar mientras el paciente obtenga beneficios terapéuticos.

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 y no se las debe abrir. 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").

Inmediatamente después del contacto con las cápsulas, deben lavarse las manos. Procurar que el polvo contenido en las cápsulas (p. ej., en caso de daño de 1 cápsula) no sea inhalado y no entre en contacto con la piel o la mucosa. Si se produce un contacto con la piel, se debe lavar el lugar con agua y jabón; en caso de contacto con los ojos, se debe enjuagar con agua. Si se derrama polvo de la cápsula, se deberá tomar con guantes y un paño húmedo descartable y eliminar como corresponde en un recipiente cerrado.

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.

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").

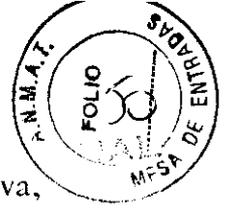
Puede ser necesario suspender transitoriamente la administración o reducir la dosis de Tasigna® en caso de toxicidad hematológica (neutropenia, trombocitopenia) sin relación con la enfermedad de base (ver "Tabla 5").

Tabla 5 Ajustes posológicos debidos a neutropenia y trombocitopenia

LMC en FC, con 400 mg 2 veces al día	CAN* < 1 x 10 ⁹ /L o cifra de trombocitos [CT] < 50 x 10 ⁹ /L	<ol style="list-style-type: none"> 1. Suspenda Tasigna® y vigile los hemogramas. 2. Reanude en un plazo de 2 semanas con la dosis previa si CAN >1 x 10⁹/L. o si CT >50 x 10⁹/L. 3. Si las cifras del hemograma permanecen bajas, puede ser necesario reducir la posología a 400 mg 1 vez al día.
LMC en FA, con 400 mg 2 veces al día	CAN* < 0,5 x 10 ⁹ /L o cifra de trombocitos < 10 x 10 ⁹ /L	<ol style="list-style-type: none"> 1. Suspenda Tasigna® y vigile los hemogramas. 2. Reanude en un plazo de 2 semanas con la dosis previa si CAN >1,0 x 10⁹/L. ó si CT >20 x 10⁹/L. 3. Si las cifras del hemograma permanecen bajas, puede ser necesario reducir la posología a 400 mg 1 vez al día.

*CAN = cifra absoluta de neutrófilos.

5163



En caso de toxicidad no hematológica, moderada o grave, clínicamente significativa, se debe suspender la administración, que puede reanudarse con 400 mg 1 vez al día cuando la toxicidad haya desaparecido. Si fuera adecuado clínicamente, considérese la posibilidad de aumentar nuevamente la dosis hasta 400 mg 2 veces al día.

Elevación de lipasa plasmática: 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 "REACCIONES ADVERSAS").

Elevación de bilirrubina y transaminasas hepáticas: las elevaciones de bilirrubina 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 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 30% de los individuos tenían como mínimo 65 años de edad. No se observaron mayores diferencias entre los datos de seguridad y eficacia de los pacientes de más de 65 años y los adultos de entre 18 y 65 años de edad.

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 el 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 la 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 en FA. Se debe realizar un recuento sanguíneo completo (hemograma y

8

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

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 el nilotinib puede prolongar la repolarización ventricular cardíaca (el intervalo QT).

En el estudio de fase II en pacientes con LMC en FC o FA, que no respondían al imatinib o no lo toleraban y tratados con nilotinib 400 mg 2 veces al día, la variación del intervalo QTcF medio en el estado estacionario 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 con 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 significativa prolongación del intervalo QT cuando Tassigna® 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 Tassigna® con alimentos, así como el uso simultáneo de Tassigna® 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").

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

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

Muerte súbita

En los ensayos clínicos, se han notificado casos infrecuentes de muerte súbita (de 0,1% al 1%) en pacientes con antecedentes personales de enfermedad cardíaca o factores de riesgo cardíaco significativo. Con frecuencia los casos también se asociaban con enfermedades concomitantes adicionales a la enfermedad maligna subyacente y con la coadministración de medicamentos. Pueden haber contribuido a ello las anomalías de la repolarización ventricular. Según la exposición posterior a la comercialización en pacientes/años, la tasa estimada de notificación espontánea de muerte súbita es de 0,02% pacientes/años.

Interacciones farmacológicas

5163



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 potentes inductores del CYP3A4 reducirá probablemente la exposición al nilotinib de forma clínicamente significativa. Así pues, en los pacientes que reciban 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 se debe tomar 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_{max} de nilotinib prevista en el estado de equilibrio experimentó un aumento del 29%, 18% y 22%, respectivamente. En los estudios clínicos se excluyó a los pacientes con cifras de ALT o AST más de 2,5 veces mayores (o más de 5 veces mayores, si se relacionaban con la enfermedad) que el límite superior del intervalo normal de valores, o con cifras de bilirrubina total unas 1,5 veces mayores que el límite superior del intervalo normal. El nilotinib se metaboliza principalmente en el hígado. Se recomienda ejercer 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 los pacientes con antecedentes de pancreatitis (ver “POSOLOGIA/DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION: Recomendaciones de vigilancia y ajuste de dosis”).

Gastrectomía total

10



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.

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 plasmáticas 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 los 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 plasmáticas 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 los individuos sanos a quienes se administró 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 $ABC_{0-\infty}$). Tasigna® puede ser administrada concomitantemente con esomeprazol u otro inhibidor de la bomba de protones si fuese necesario.

Fármacos cuyas concentraciones plasmáticas 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

5163



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

Antiarrítmicos y otros fármacos que pueden prolongar el intervalo QT

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

Otras interacciones que pueden modificar las concentraciones plasmáticas

La absorción de nilotinib aumenta si se toma con alimentos, y ello redundará en una mayor concentración plasmática (ver “POSOLOGIA/DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION”, “ADVERTENCIAS” y “Farmacocinética”).

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

Embarazo

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

Mujeres en edad de procrear

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

Lactancia

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

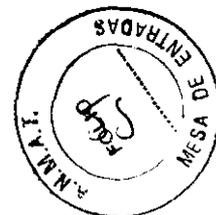
Fecundidad

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



5103

Los datos descriptos a continuación reflejan la exposición a Tasigna® en 1 estudio multicéntrico de diseño abierto llevado a cabo en 458 pacientes. Las reacciones adversas relacionadas con la droga (RAD) no hematológicas más frecuentes (>10% en la población combinada de pacientes con LMC en FC y LMC en FA) fueron: exantema, prurito, náuseas, fatiga, cefalea, constipación y diarrea, la mayoría de naturaleza leve o moderada. Se observaron con menor frecuencia ($\leq 10\%$ y $> 5\%$) vómitos, mialgia, alopecia, espasmos musculares, anorexia, dolor abdominal, astenia, osteodinia, artralgia, y edema periférico de gravedad entre leve y moderada (Grado 1 ó 2).

Derrames pleurales y pericárdicos así como complicaciones relacionadas con la retención de líquidos ocurrieron en <1% de los pacientes recibiendo Tasigna®. Se observaron fallas cardíacas en <1% de los pacientes. Fueron reportadas hemorragias gastrointestinales y del SNC en 1% y <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 Torsadas de Pointes, ni pasajeros ni continuos.

Las RAD hematológicas consistieron en mielosupresión: trombocitopenia (31%), neutropenia (17%) y anemia (14%) (ver "Tabla 7").

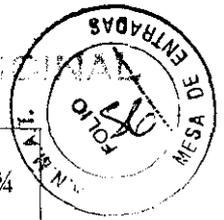
Fue necesario suspender el tratamiento a causa de acontecimientos adversos, con independencia de la causalidad, en un 16 % de los pacientes en FC y un 10% de los pacientes en FA.

La tabla 6 recoge las RAD no hematológicas (excepto las anomalías de laboratorio) comunicadas en por lo menos un 5% de pacientes en los estudios clínicos con Tasigna®. Se han ordenado por su frecuencia, primero las más frecuentes, aplicando la siguiente convención: *muy frecuentes* ($\geq 1/10$) o *frecuentes* ($\geq 1/100$; $< 1/10$).

Tabla 6 Reacciones adversas no hematológicas ($\geq 5\%$ de todos los pacientes, $n=458$).

Clase de sistema u órgano	Frecuencia	Reacción adversa	Todos los grados N=458 %	Grado 3/4 N=458 %	FC, grado 3/4 N=321 %	FA grado 3/4 N=137 %
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<i>Frecuentes</i>	Anorexia.	7	<1	<1	0
Trastornos del sistema nervioso	<i>Muy frecuentes</i>	Cefalea.	15	1	2	<1
Trastornos gastrointestinales	<i>Muy frecuentes</i>	Náuseas.	20	<1	<1	<1
	<i>Muyfrecuentes</i>	Estreñimiento.	12	<1	<1	0
	<i>Muy frecuentes</i>	Diarrea.	11	2	2	<1
	<i>Frecuentes</i>	Vómitos.	10	<1	<1	0
	<i>Frecuentes</i>	Dolor abdominal.	6	<1	<1	<1
	<i>Frecuentes</i>	Dolor abdominal superior.	5	<1	<1	0

5163



Clase de sistema u órgano	Frecuencia	Reacción adversa	Todos los grados N=458 %	Grado 3/4 N=458 %	FC, grado 3/4 N=321 %	FA grado 3/4 N=137 %
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Exantema.	28	1	2	0
	Muy frecuentes	Prurito.	24	<1	<1	0
	Frecuentes	Alopecia.	9	0	0	0
	Frecuentes	Piel seca.	5	0	0	0
	Frecuentes	Eritema.	5	<1	<1	0
Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo	Frecuentes	Mialgia.	10	<1	<1	<1
	Frecuentes	Artralgia.	7	<1	<1	0
	Frecuentes	Espasmos musculares.	8	<1	<1	0
	Frecuentes	Osteodinia.	6	<1	<1	0
	Frecuentes	Dolor de las extremidades.	5	<1	<1	<1
Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración	Muy frecuentes	Fatiga.	17	1	1	<1
	Frecuentes	Astenia.	6	<1	0	<1
	Frecuentes	Edema periférico.	6	0	0	0

Datos adicionales de los ensayos clínicos

En los pacientes de los estudios clínicos con Tasigna® se registraron las siguientes reacciones adversas con una frecuencia inferior al 5% (*frecuente*: $\geq 1/100$ y $< 1/10$; *infrecuente*: $> 1/1000$ y $< 1/100$; los acontecimientos registrados 1 sola vez se presentan como de frecuencia *desconocida*). En el caso de las anomalías de laboratorio, 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: *Infrecuente*: neumonía, infección de vías urinarias, gastroenteritis, infección de las vías respiratorias superiores, bronquitis, herpes virus, y candidiasis. *Desconocida*: septicemia.

Trastornos de la sangre y el sistema linfático: *Frecuente*: neutropenia febril, pancitopenia. *Desconocida*: trombocitemia, leucocitosis.

Trastornos endocrinos: *Infrecuente*: hipertiroidismo, hipotiroidismo. *Desconocida*: tiroiditis.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: *Frecuente*: desbalance electrolítico (incluyendo hipomagnesemia, hipercalcemia, hipocalcemia, hiponatremia, hipocalcemia, hiperpotasemia hipofosfatemia hipercalcemia), hiperglucemia. *Infrecuente*: deshidratación, hiporexia hiperexia. *Desconocida*: diabetes mellitus.

Trastornos psiquiátricos: *Frecuente*: depresión, insomnio. *Infrecuente*: ansiedad. *Desconocida*: desorientación, estado confusional.

Trastornos del sistema nervioso: *Frecuente*: mareo, parestesia. *Infrecuente*: hipoestesia, hemorragia intracraneal, pérdida de conciencia (incluyendo síncope),

5163



migraña (cefalea), temblor, trastornos de la atención, hiperestesia. *Desconocida*: edema cerebral, neuritis óptica, neuropatía periférica.

Oftalmopatías: *Frecuentes*: hemorragia ocular, edema periorbitario, conjuntivitis, sequedad ocular. *Infrecuente*: disminución de la vista, visión borrosa, reducción de la agudeza visual, irritación ocular. *Desconocida*: papiledema, diplopía, fotofobia, inflamación ocular, blefaritis, dolor ocular.

Trastornos del oído y el laberinto: *Frecuente*: vértigo. *Desconocida*: deficiencia auditiva, dolor de oídos, tinitus.

Trastornos cardíacos: *Frecuente*: angina de pecho, arritmia (incluyendo bloqueo auriculoventricular, aleteo cardíaco o taquisistolia, extrasístoles, taquicardia, fibrilación auricular, bradicardia) palpitaciones, prolongación del QT en el electrocardiograma. *Infrecuente*: insuficiencia cardíaca, derrame pericárdico, coronariopatía, soplo cardíaco. *Desconocida*: infarto de miocardio, disfunción ventricular, pericarditis.

Trastornos vasculares: *Frecuente*: hipertensión, rubefacción o sofoco. *Infrecuente*: crisis hipertensiva, hematoma. *Desconocida*: (shock) hemorrágico, hipotensión, trombosis.

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

Trastornos gastrointestinales: *Frecuente*: pancreatitis, molestias abdominales, distensión abdominal, dispepsia, flatulencia. *Infrecuente*: hemorragia gastrointestinal, melena, úlceras bucales, reflujo gastroesofágico, estomatitis, xerostomía. *Desconocida*: úlcera gastrointestinal con perforación, hemorragia retroperitoneal, hematemesis, úlcera gástrica, esofagitis ulcerosa, subíleo.

Trastornos hepato biliares: *Infrecuente*: hepatitis. *Desconocida*: colestasis, hepatotoxicidad, hepatomegalia, ictericia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: *Frecuente*: sudores nocturnos, eccema, urticaria, eritema, hiperhidrosis, dermatitis, xerodermia. *Infrecuente*: exantema exfoliativo, equimosis, edema facial. *Desconocida*: eritema nudoso, úlceras cutáneas, erupciones medicamentosas, eritrodisestesia palmoplantar, petequias, fotosensibilidad.

Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo: *Frecuente*: dolores osteomusculares. *Infrecuente*: dolor de flanco, rigidez osteomuscular, inflamación articular, debilidad muscular. *Desconocida*: artritis.

Trastornos renales y urinarios: *Frecuente*: polaquiuria. *Infrecuente*: disuria, urgencia miccional, nicturia, aumento de la creatinina. *Desconocida*: insuficiencia renal, hematuria, incontinencia urinaria.

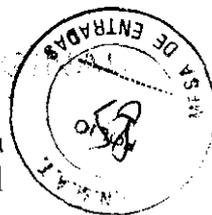
Trastornos del aparato reproductor y mamarios: *Infrecuente*: mastodinia, ginecomastia, disfunción eréctil.

Trastornos generales y en el sitio de la administración: *Frecuente*: dolor torácico, dolor (incluyendo cervicalgia y dorsalgia), pirexia, malestar. *Infrecuente*: edema facial, edema gravitatorio, enfermedad de tipo gripal, escalofríos.

Exámenes complementarios: *Frecuente*: concentración sanguínea elevada de amilasa, concentración sanguínea elevada de fosfatasa alcalina, concentración elevada de gammaglutamiltransferasa, concentración sanguínea elevada de creatinina-fosfoquinasa. *Infrecuente*: concentración sanguínea elevada de lactato-

A

5163



deshidrogenasa, hipoglucemia, concentración sanguínea elevada de urea. En la tabla 7 se presentan las anomalías clínicamente importantes o graves de las cifras del laboratorio de hematología o de bioquímica.

Tabla 7 Anomalías de laboratorio de grado 3 ó 4

	LMC-FC N=321 %	LMC-FA N=137 %
	Grados 3 o 4	Grados 3 o 4
Mediciones hematológicas		
Mielosupresión		
Neutropenia	31%	42%
Trombocitopenia	30%	42%
Anemia	11%	27%
Mediciones bioquímicas		
Creatinina elevada	1%	<1%
Lipasa elevada	18%	18%
SGOT (AST) elevada	3%	2%
SGPT (ALT) elevada	4%	4%
Hipofosfatemia	17%	15%
Bilirrubina elevada (total)	7%	9%

SOBREDOSIFICACION

Se han reportado casos aislados de sobredosis intencional con nilotinib, en los que fue ingerido un número no determinado de cápsulas de Tasigna® en combinación con alcohol y otras drogas. Los eventos incluyeron neutropenia, vómitos y mareos. 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 Tasigna®.

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

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

Este medicamento ha sido 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 Tasigna® y para qué se usa

Qué es Tasigna®

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

16

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elea Orca
Co-Directora Técnica - M.N. 15.576
Gta. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

3163



Para qué se usa Tasigna®

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

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

Cómo actúa Tasigna®

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

Vigilancia del tratamiento con Tasigna®

Le harán a usted análisis periódicos en el curso del tratamiento, entre ellos, análisis de sangre. Ello permitirá vigilar la cantidad de células sanguíneas de su cuerpo (blancas, rojas y plaquetas) así como el funcionamiento de páncreas e hígado para ver cómo se tolera Tasigna®. Los estudios sanguíneos también controlarán los 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 al final de este prospecto.

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 de una enfermedad hepática.
- Si usted ha padecido de pancreatitis (páncreas inflamado).
- Si usted ha sido sometido a un procedimiento quirúrgico de extracción de todo el estómago (gastrectomía total).



5163

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.
- 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, moxifloxacina, 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 angustia 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 espere por lo menos 1 hora antes de comer otra vez. Para más información, ver "Momento de tomar Tasigna®". Tomar Tasigna® con la comida puede aumentar la cantidad del medicamento en la sangre, posiblemente hasta niveles peligrosos.
- **No tome o coma productos o jugos que contengan pomelo, fruta estrella, granada, naranjas de Sevilla y otras frutas similares en ningún momento durante el tratamiento con Tasigna®.** Podría aumentar la cantidad de Tasigna® en la sangre, probablemente hasta un nivel peligroso. Si tiene dudas, consulte con su médico o farmacéutico.

Si tiene dificultades para ingerir las cápsulas, 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®"

18

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.576
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

5163



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

- La dosis inicial es de 2 cápsulas de 200 mg dos veces al día (400 mg 2 veces al día).

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 1 cucharadita de té de compota de manzana

5163



- Use **solamente 1 cucharadita de té** de compota de manzana (no más).
- Use **solamente compota de manzana** (no otro alimento).
- **Ingiera la mezcla inmediatamente.**

Duración del tratamiento con Tasigna®

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

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

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 una 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, Tasigna® puede causar efectos secundarios, si bien no todo el mundo los padece. La mayoría de estos efectos son leves o moderados y generalmente se resuelven al cabo de un par de días o semanas de tratamiento.

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

Algunos efectos secundarios pueden ser graves.

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

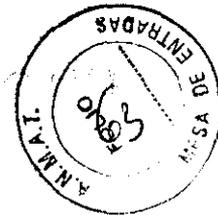
Algunos efectos colaterales, especialmente cuando ocurren simultáneamente con ciertos otros, pueden indicar un trastorno serio, como se indica más adelante.

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.
- Dolor de pecho, tensión arterial alta, ritmo cardíaco irregular, palpitaciones, desmayo (signos de trastornos cardíacos).
- Bajos niveles de glóbulos blancos, glóbulos rojos o plaquetas, altos niveles de lipasa en la sangre, estudios anormales de función hepática y otros cambios en estudios de la sangre tales como altos niveles de potasio o bajos niveles de magnesio (cambios en los resultados de análisis de sangre).
- Dificultad para respirar, tos, sibilancias, hinchazón de pies o piernas (signos de trastornos pulmonares).
- Fiebre, dolor de garganta, llagas en la boca, debilidad, 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

20

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



la conciencia, confusión, desorientación, temblores, zumbidos o aturdimiento (signo 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).
- Vista borrosa, pérdida de la vista, sangrado patente en la parte blanca del ojo aumento de la sensibilidad de los ojos a la luz, dolor o enrojecimiento en los ojos, hinchazón y picazón en los párpados, disminución de la agudeza visual, irritación de los ojos (signos de desórdenes en la visión).
- Hinchazón y dolor en una parte del cuerpo (signos de coagulación dentro de una vena).
- Dolor de abdomen, náuseas, vómitos de sangre, materia fecal negra, estreñimiento, acidez, hinchazón del abdomen.
- 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 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.

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

Algunos efectos secundarios son muy frecuentes.

Estos efectos secundarios pueden afectar a más de 10 de cada 100 pacientes.

- Náuseas, estreñimiento, diarrea.
- Dolor de cabeza.
- Cansancio.
- Picazón, sarpullido

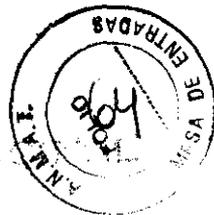
Si alguno de estos efectos lo afectan gravemente, **comuníquelo al médico.**

Algunos efectos secundarios son frecuentes.

Estos efectos secundarios pueden afectar a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes.

- Vómitos, dolor de abdomen, malestar estomacal después de comer, flatulencia.
- Dolor de hueso, dolor de articulaciones, espasmos musculares, dolor muscular.
- Dolor incluyendo dolor de cuello y espalda y dolor en las extremidades.
- Rubefacción cutánea, piel seca.
- Disminución o aumento de peso.
- Disminución del apetito.
- Pérdida de cabello.
- Insomnio, depresión.
- Sudores nocturnos, excesiva transpiración, sofocos o rubefacción.
- Trastornos vocales.

5163



- Hemorragia nasal.
- Aumento de la frecuencia urinaria.
- Malestar general.

Si alguno de éstos lo afectan gravemente, **comuníquelo al médico.**

Algunos efectos secundarios son infrecuentes.

Estos efectos secundarios pueden afectar a menos de 1 de cada 100 pacientes.

- Aumento o disminución de la sensibilidad cutánea.
- Boca seca.
- Dolor mamario.
- Aumento de apetito.
- Ansiedad, trastornos de la atención.
- Incapacidad para lograr o mantener la erección
- Aumento del tamaño de las mamas en los hombres.
- Síntomas de tipo gripal.
- Resultados anormales en los exámenes de la función renal.
- Aftas orales o vaginales.
- Dolor o malestar en los lados del cuerpo.
- Rigidez muscular y articular.
- Si alguno de éstos lo afectan gravemente, **comuníquelo al médico.**

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

- Sensación de adormecimiento o de hormigueo en los dedos de las manos y de los pies (conocido como síndrome de manos y pies).
- Mayor sensibilidad de la piel a la luz.
- Dificultad para oír, ruidos (timbre), dolor de oídos.
- Debilidad muscular.

Si alguno de éstos lo afectan gravemente, **comuníquelo al médico.**

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

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 de los niños.

6) Información adicional

Qué es Tasigna®?

La sustancia activa de **Tasigna®** es 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 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

5163



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

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

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.

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: 08/03/2007, 17/07/2008,

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