

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tasigna 200 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Una cápsula dura contiene 200 mg de nilotinib (como clorhidrato monohidrato).

Excipiente:

Lactosa monohidrato: 156,11 mg por cápsula.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura

Polvo blanco a ligeramente amarillento en cápsulas de gelatina dura, opacas, de color amarillo claro, de tamaño 0 con la impresión axial «NVR/TKI» en rojo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tasigna está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica (LMC) cromosoma Filadelfia positivo en fase crónica y en fase acelerada, con resistencia o intolerancia a un tratamiento previo, incluido imatinib. No se dispone de datos de eficacia en pacientes con LMC en crisis blástica.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarlo un médico con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de pacientes con LMC.

La dosis recomendada de Tasigna es de 400 mg dos veces al día. El tratamiento debe prolongarse mientras continúe el beneficio para el paciente.

Tasigna debe tomarse dos veces al día con aproximadamente unas 12 horas entre las dos administraciones y no debe tomarse junto con la comida. Las cápsulas deben tragarse enteras, con agua. No se debe ingerir alimentos durante las dos horas previas a la administración de la dosis ni durante, al menos, una hora después.

Tasigna se puede administrar en combinación con factores de crecimiento hematopoyético como eritropoyetina o factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) si está indicado clínicamente. Tasigna se puede administrar con hidroxuurea o anagrelida si está indicado clínicamente.

Ajustes o modificaciones de la dosis

Puede ser necesario una interrupción temporal y/o una reducción de la dosis de Tasigna por toxicidades hematológicas (neutropenia, trombocitopenia) que no estén relacionadas con la leucemia de base (ver Tabla 1).

Tabla 1 Ajustes de dosis por neutropenia y trombocitopenia

LMC en fase crónica	RAN* <1,0 x 10 ⁹ /l y/o recuento	1. Interrumpir Tasigna, y controlar los
---------------------	---	---

a 400 mg dos veces al día	de plaquetas $<50 \times 10^9/l$	hemogramas. 2. Reanudar el tratamiento a las 2 semanas a la dosis previa cuando $RAN >1,0 \times 10^9/l$ y/o el recuento de plaquetas $>50 \times 10^9/l$. 3. Si el hemograma se mantiene bajo, puede necesitarse una reducción de la dosis a 400 mg una vez al día.
LMC en fase acelerada a 400 mg dos veces al día	$RAN^* <0,5 \times 10^9/l$ y/o recuento de plaquetas $<10 \times 10^9/l$	1. Interrumpir Tasigna, y controlar los hemogramas. 2. Reanudar el tratamiento a las 2 semanas a la dosis previa cuando $RAN >1,0 \times 10^9/l$ y/o el recuento de plaquetas $>20 \times 10^9/l$. 3. Si el hemograma se mantiene bajo, puede necesitarse una reducción de la dosis a 400 mg una vez al día.

*RAN = Recuento absoluto de neutrófilos

Si se desarrolla toxicidad no hematológica clínicamente significativa, moderada o grave, el tratamiento debe suspenderse, y cuando la toxicidad se haya resuelto puede reanudarse el tratamiento con dosis de 400 mg una vez al día. Si se considera clínicamente adecuado, deberá considerarse el escalado de la dosis a 400 mg dos veces al día.

Aumento de la lipasa sérica: Para elevaciones de lipasa sérica de Grado 3-4, deberá reducirse la dosis a 400 mg una vez al día o bien interrumpir el tratamiento. El nivel de lipasa sérica deberá controlarse mensualmente o según esté indicado clínicamente.

Aumento de la bilirrubina y las transaminasas hepáticas: Para elevaciones de bilirrubina de Grado 3-4, deberá reducirse la dosis a 400 mg una vez al día o bien interrumpir el tratamiento. Los niveles de bilirrubina y de transaminasas hepáticas deberán controlarse mensualmente o según esté indicado clínicamente.

Si el paciente olvida tomar una dosis, no deberá tomar una dosis adicional, sino esperar a la siguiente dosis, según la pauta establecida.

Niños y adolescentes

Tasigna no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia (ver sección 5.1).

Pacientes ancianos

Aproximadamente el 30% de los individuos participantes en los ensayos clínicos tenían 65 años ó más. No se observaron diferencias importantes respecto a la seguridad y eficacia en pacientes de ≥ 65 años de edad comparado con adultos de entre 18 y 65 años.

Pacientes con insuficiencia renal

No se han realizado ensayos clínicos en pacientes con insuficiencia renal.

En pacientes con insuficiencia renal no se espera una disminución en el aclaramiento corporal total, puesto que nilotinib y sus metabolitos no se excretan por vía renal.

Pacientes con insuficiencia hepática

Tasigna no se ha investigado en pacientes con insuficiencia hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática deberán tratarse con precaución (ver sección 4.4).

Trastornos cardiacos

En los ensayos clínicos, se excluyeron pacientes con enfermedad cardiaca significativa o no controlada (p.ej. infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardiaca congestiva, angina inestable o bradicardia clínicamente significativa).

Deberá utilizarse con precaución en pacientes con alteraciones cardiacas relevantes (ver sección 4.4).

4.3 **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

4.4 **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Mielosupresión

El tratamiento con Tasigna se ha asociado a trombocitopenia, neutropenia y anemia (Grado 3-4 según el «Common Toxicity Criteria» del National Cancer Institute). Se produce con más frecuencia en pacientes con LMC en fase acelerada. Deberán realizarse hemogramas completos cada dos semanas durante los 2 primeros meses y posteriormente cada mes, o con la frecuencia indicada clínicamente. En general, la mielosupresión fue reversible y normalmente se controló suspendiendo la administración de Tasigna de forma temporal o con una reducción de la dosis (ver sección 4.2).

Prolongación del QT

Se ha observado que Tasigna prolonga la repolarización cardíaca ventricular de forma dependiente de la concentración, medida por el intervalo QT del ECG.

En el ensayo de fase II en pacientes con LMC en fase crónica y acelerada resistentes e intolerantes a imatinib, el cambio en el tiempo medio del intervalo QTcF respecto al valor basal en el estado estacionario fue de 6 y 8 ms, respectivamente. Se observó un QTcF de >500 ms en <1% de estos pacientes. No se observaron episodios de «Torsade de Pointes» en los ensayos clínicos.

En un ensayo con voluntarios sanos con exposiciones que fueron comparables a las observadas en pacientes, la media de tiempo del cambio del valor de QTcF respecto al valor basal fue de 7 ms (IC \pm 4 ms). Ningún individuo presentó un valor de QTcF >450 ms. Además, no se observaron arritmias clínicamente relevantes durante la realización del ensayo. En particular, no se observaron episodios de «Torsade de Pointes» (transitorios o sostenidos).

Puede producirse una prolongación significativa del intervalo QT cuando se administra nilotinib de forma no adecuada con inhibidores potentes de CYP3A4, con fármacos con una capacidad conocida de prolongar el intervalo QT y/o con comida (ver sección 4.5). La presencia de hipopotasemia e hipomagnesemia pueden incrementar este efecto. La prolongación del intervalo QT puede exponer a los pacientes a un riesgo mortal.

Tasigna debe utilizarse con precaución en pacientes que presentan o que tienen un riesgo importante de desarrollar una prolongación del intervalo QTc, tales como:

- con prolongación de QT largo congénita.
- con enfermedad cardíaca significativa o no controlada, incluyendo infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina inestable o bradicardia clínicamente significativa.
- en tratamiento con fármacos antiarrítmicos u otras sustancias que puedan provocar una prolongación del intervalo QTc. Se recomienda un control cuidadoso del efecto sobre el intervalo QTc y realizar un ECG basal antes de iniciar el tratamiento con Tasigna y según esté clínicamente indicado. La hipopotasemia o hipomagnesemia deberán corregirse antes de la administración de Tasigna y deberán controlarse periódicamente durante el tratamiento.

Interacciones con otros medicamentos

Debe evitarse la administración de Tasigna con agentes que son inhibidores potentes de CYP3A4 (incluyendo, aunque no de manera exclusiva, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, moxifloxacina, claritromicina, telitromicina, ritonavir). En caso que se requiera el tratamiento con alguno de estos fármacos, se recomienda interrumpir el tratamiento con Tasigna, si es posible (ver sección 4.5). En caso que no sea posible la interrupción temporal del tratamiento con Tasigna, deberá realizarse un control estricto del paciente para la prolongación del intervalo QT (ver secciones 4.2, 4.5 y 5.2).

El uso concomitante de Tasigna con medicamentos que son inductores potentes del CYP3A4 (p.ej.

fenitoina, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital e hierba de San Juan) es probable que reduzca la exposición a nilotinib en un grado clínicamente relevante. Por lo tanto, en pacientes que reciben tratamiento con Tasigna, deberán elegirse agentes terapéuticos alternativos con menor potencial de inducción de CYP3A4 (ver sección 4.5).

La supresión de la secreción gástrica puede provocar una disminución de la exposición a nilotinib. Por lo tanto, no se recomienda la administración conjunta de Tasigna con antiácidos, bloqueantes H₂, o inhibidores de la bomba de protones (ver sección 4.5).

Efecto de los alimentos

La biodisponibilidad de nilotinib aumenta con los alimentos. No deberá tomarse Tasigna junto a la comida (ver secciones 4.2 y 4.5) ni en las 2 horas siguientes. No se deberá ingerir alimentos durante al menos una hora después de tomar el medicamento. Debe evitarse tomar zumo de pomelo y otros alimentos que se sabe que son inhibidores de CYP3A4.

Insuficiencia hepática

No se ha investigado Tasigna en pacientes con insuficiencia hepática. Los ensayos clínicos han excluido pacientes con alanino transaminasa (ALT) y/o aspartato transaminasa (AST) >2,5 veces (ó >5, si está relacionado con la enfermedad) al límite superior del intervalo normal y/o bilirrubina total >1,5 veces al límite superior del intervalo normal. El metabolismo de nilotinib es principalmente hepático. Por lo tanto, los pacientes con insuficiencia hepática podrían presentar un aumento de la exposición a nilotinib y deberán tratarse con precaución (ver sección 4.2).

Lipasa sérica

Se han observado elevaciones de la lipasa sérica. Se recomienda precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Lactosa

Las cápsulas de Tasigna contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Sustancias que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de nilotinib

Nilotinib se metaboliza principalmente en el hígado y también es un sustrato de la glicoproteína P (Pgp), una bomba de eflujo de múltiples fármacos. Por lo tanto, la absorción y subsiguiente eliminación de nilotinib absorbido sistémicamente, pueden verse influenciadas por sustancias que afecten a CYP3A4 y/o a Pgp. La exposición a nilotinib en sujetos sanos aumentó 3 veces cuando se administró conjuntamente con ketoconazol, un inhibidor potente de CYP3A4. Por lo tanto, deberá evitarse el tratamiento concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4, incluyendo ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, movifloxacina, claritromicina y telitromicina (ver secciones 4.2 y 4.4). También podría esperarse un aumento en la exposición a nilotinib con inhibidores moderados de CYP3A4. Deberán considerarse tratamientos concomitantes alternativos sin inhibición o con una mínima inhibición de CYP3A4.

Sustancias que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de nilotinib

Los inductores potentes de la actividad de CYP3A4 pueden aumentar el metabolismo de nilotinib, y disminuir, por lo tanto, las concentraciones plasmáticas de nilotinib. La administración concomitante de medicamentos que inducen CYP3A4 (p.ej. fenitoina, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital e hierba de San Juan) es probable que reduzca la exposición a nilotinib a un grado clínicamente relevante. En pacientes para los cuales están indicados los inductores de CYP3A4, deberán utilizarse agentes alternativos con menor potencial de inducción enzimática. Nilotinib tiene una solubilidad dependiente del pH, por lo tanto la absorción de nilotinib podría verse reducida por sustancias que suprimen la secreción ácida gástrica. No se recomienda el uso concomitante de Tasigna con antiácidos, bloqueantes H₂, o inhibidores de la bomba de protones.

Sustancias cuya concentración plasmática puede verse alterada por nilotinib

Nilotinib es un inhibidor relativamente potente de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 y UGT1A1 *in vitro*, con capacidad de aumentar las concentraciones de las sustancias eliminadas mediante estas enzimas. No se ha estudiado la relevancia clínica de estas posibles interacciones, pero se recomienda precaución especialmente con el uso concomitante de nilotinib y medicamentos con un estrecho margen terapéutico. Además la administración de una dosis única de Tasigna con midazolam administrado por vía oral a voluntarios sanos aumentó la exposición de midazolam en un 30%. No se puede descartar que el efecto de nilotinib sea más importante en el estado estacionario. Deberá tenerse precaución al administrar Tasigna conjuntamente con sustratos de estas enzimas que tienen un estrecho margen terapéutico [p.ej. astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina, bepridil o alcaloides ergóticos (ergotamina, dihidroergotamina)]. Puesto que warfarina se metaboliza por CYP2C9 y CYP3A4, deberá administrarse con precaución. Deberán considerarse otros medicamentos anticoagulantes.

Medicamentos antiarrítmicos y otras sustancias que pueden prolongar el intervalo QT

Nilotinib debe utilizarse con precaución en pacientes que tienen o pueden desarrollar una prolongación del intervalo QT, incluyendo aquellos pacientes en tratamiento con medicamentos antiarrítmicos como amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina y sotalol y otros medicamentos que pueden causar una prolongación del intervalo QT como cloroquina, halofantrina, claritromicina, haloperidol y metadona (ver sección 4.4).

Otras interacciones que pueden afectar las concentraciones plasmáticas

La absorción de Tasigna aumenta cuando se toma con alimentos, provocando una concentración plasmática más elevada (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.2). Debe evitarse tomar zumo de pomelo y otros alimentos que se sabe que son inhibidores de CYP3A4.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos sobre la utilización de Tasigna en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo en seres humanos. Tasigna no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario. Si se utiliza durante el embarazo, la paciente debe estar informada del posible riesgo sobre el feto.

Se deberá advertir a las mujeres con posibilidad de quedarse embarazadas que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Tasigna.

Lactancia

Se desconoce si nilotinib se excreta en la leche materna. Los estudios en animales demuestran que se excreta en la leche. Las mujeres no deberán dar lactancia materna durante el tratamiento con Tasigna, puesto que no se puede excluir un riesgo para el niño.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos con nilotinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Los pacientes que sufran mareos, fatiga, alteraciones de la vista u otros efectos adversos con un posible impacto sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas de forma segura, deberán abstenerse de realizar estas actividades mientras se mantengan estos efectos adversos (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a Tasigna de 438 pacientes en un ensayo abierto y multicéntrico. En el momento del cierre de datos, el 46% de pacientes con LMC en fase crónica (LMC-FC) tenían una duración de tratamiento de 6 a 12 meses y el 18% de pacientes tenían una duración de tratamiento de más de 12 meses. El 62% de los pacientes con LMC en fase acelerada (LMC-FA) tenían una duración de tratamiento de 3 a 12 meses y el 10% de pacientes tenían una duración de tratamiento de más de 12 meses. La dosis administrada fue de 400 mg dos veces al día. La

duración mediana de exposición en días fue de 245 (1-502) para los pacientes con LMC-FC y de 138 (2-503) para los pacientes con LMC-FA.

Las reacciones adversas no hematológicas más frecuentes relacionadas con el fármaco fueron erupción, prurito, náuseas, fatiga y cefalea. La mayoría de estas reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada. De forma menos frecuente se observó estreñimiento, diarrea, dolor óseo, artralgia, espasmos musculares y edema periférico y fueron de intensidad leve a moderada. Se produjo una interrupción del tratamiento debida a reacciones adversas, independientemente de la causalidad, en el 16% de los pacientes en FC y en el 14% de los pacientes en FA.

La toxicidad hematológica derivada del tratamiento incluyó trombocitopenia (27%), neutropenia (15%) y anemia (13%). En <1% de los pacientes en tratamiento con Tasigna apareció derrame pleural y pericárdico así como complicaciones derivadas de la retención de líquidos. Se observó insuficiencia cardiaca congestiva en un 1% de los pacientes. Se notificó hemorragia gastrointestinal y del SNC en el 3% y 1% de los pacientes, respectivamente.

Se observó un valor de QTcF superior a 500 ms en <1% de los pacientes. No se observaron episodios de «Torsades de Pointes» (transitorios o sostenidos).

En la Tabla 2 se muestran las reacciones adversas no hematológicas (excepto los valores de laboratorio anormales) que se notificaron en al menos el 5% de los pacientes en los ensayos clínicos con Tasigna. Estas se ordenan por frecuencias utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$) o frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 2 Reacciones adversas ($\geq 5\%$ de todos los pacientes, n=438)

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa	Todos los grados	Grados 3-4	Fase crónica Grado 3-4	Fase acelerada Grado 3-4
			%	%	%	%
Trastronos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea	15	1	2	<1
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náusea	19	<1	<1	<1
	Muy frecuentes	Estreñimiento	11	0	0	0
	Muy frecuentes	Diarrea	10	2	2	<1
	Frecuentes	Vómitos	9	<1	<1	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Dolor abdominal	5	<1	<1	<1
	Muy frecuentes	Erupción	26	1	<1	0
	Muy frecuentes	Prurito	22	<1	<1	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido	Frecuentes	Alopecia	7	0	0	0
	Frecuentes	Mialgia	8	<1	<1	<1
	Frecuentes	Artralgia	6	<1	<1	0
	Frecuentes	Espasmos musculares	6	0	0	0

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa	Todos los grados	Grados 3-4	Fase crónica Grado 3-4	Fase acelerada Grado 3-4
			%	%	%	%
conjuntivo	Frecuentes	Dolor óseo	6	<1	<1	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Anorexia	5	0	0	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga	16	<1	<1	<1
	Frecuentes	Astenia	6	0	0	0
	Frecuentes	Edema periférico	5	0	0	0

Datos adicionales de los ensayos clínicos

Las siguientes reacciones adversas se notificaron en los ensayos clínicos con Tassigna con una frecuencia menor del 5% (frecuentes es $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuentes es $1/1.000$ a $< 1/100$; las reacciones únicas se recogieron como frecuencia no conocida [que no puede estimarse a partir de los datos disponibles]). También se notifican los valores anormales de laboratorio muy frecuentes ($\geq 1/10$), no incluidos en la Tabla 2. Estas reacciones adversas se incluyen basadas en la relevancia clínica y se ordenan en orden decreciente de gravedad dentro de cada categoría.

Exploraciones complementarias:

Muy frecuentes: aumento de la lipasa.

Frecuentes: aumento de la amilasa sanguínea, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la bilirrubina sanguínea, aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea, aumento de la gamma-glutamilttransferasa, aumento de la creatinina fosfoquinasa sanguínea, aumento de la glucosa sanguínea, disminución de peso, aumento de peso.

Poco frecuentes: aumento de la lactato deshidrogenasa sanguínea, disminución de la glucosa sanguínea, aumento de la creatinina sanguínea, aumento de la urea sanguínea.

Frecuencia no conocida: aumento de troponina, disminución del nivel de potasio en sangre, aumento de la bilirrubina no conjugada en sangre.

Trastornos cardiacos:

Frecuentes: palpitaciones, QT prolongado en el electrocardiograma.

Poco frecuentes: insuficiencia cardiaca, angina de pecho, fibrilación auricular, derrame pericárdico, enfermedad arterial coronaria, cardiomegalia, soplo cardiaco, bradicardia.

Frecuencia no conocida: infarto de miocardio, disfunción ventricular, pericarditis, flúter cardiaco, extrasístoles.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Frecuentes: neutropenia febril, pancitopenia.

Poco frecuentes: trombocitopenia, leucocitosis.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: mareo, parestesia.

Poco frecuentes: hemorragia intracraneal, migraña, temblor, hipoestesia, hiperestesia.

Frecuencia no conocida: edema cerebral, pérdida de conciencia, neuritis óptica, neuropatía periférica.

Trastornos oculares:

Poco frecuentes: hemorragia ocular, reducción de la agudeza visual, edema periorbital, conjuntivitis, irritación ocular, sequedad ocular.

Frecuencia no conocida: papiloedema, diplopía, visión borrosa, fotofobia, hinchazón en los ojos, blefaritis, dolor ocular.

Trastornos del oído y del laberinto:

Frecuentes: vértigo.

Frecuencia no conocida: trastornos de audición, dolor de oído.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuentes: disnea, disnea por esfuerzo, tos, disfonía.

Poco frecuentes: edema pulmonar, derrame pleural, enfermedad pulmonar intersticial, dolor pleural, pleuresía, epistaxis, dolor faringolaríngeo, irritación de garganta.

Frecuencia no conocida: hipertensión pulmonar.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: molestias abdominales, dispepsia, flatulencia.

Poco frecuentes: pancreatitis, hemorragia gastrointestinal, melena, distensión abdominal, úlceras en la boca, reflujo gastroesofágico, estomatitis, boca seca.

Frecuencia no conocida: perforación de úlcera gastrointestinal, hemorragia retroperitoneal, hematemesis, úlcera gástrica, esofagitis ulcerativa, subileus.

Trastornos renales y urinarios:

Poco frecuentes: disuria, urgencia miccional, nocturia, polaquiuria.

Frecuencia no conocida: insuficiencia renal, hematuria, incontinencia urinaria.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: sudores nocturnos, eczema, urticaria, eritema, hiperhidrosis, sequedad de la piel.

Poco frecuentes: erupción exfoliativa, equimosis, hinchazón facial.

Frecuencia no conocida: eritema nodoso, úlceras en la piel, petequias, fotosensibilidad.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuentes: dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético.

Poco frecuentes: debilidad muscular.

Frecuencia no conocida: artritis, hinchazón articular.

Trastornos endocrinos:

Poco frecuentes: hipertiroidismo.

Frecuencia no conocida: hipotiroidismo, tiroiditis.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Frecuentes: hipomagnesemia, hiperpotasemia, hiperglucemia.

Poco frecuentes: hipopotasemia, hiponatremia, hipocalcemia, hipofosfatemia, deshidratación, disminución del apetito, aumento del apetito.

Frecuencia no conocida: diabetes mellitus, hipercalcemia, hiperfosfatemia.

Infecciones e infestaciones:

Poco frecuentes: neumonía, infección del tracto urinario, gastroenteritis, faringitis.

Frecuencia no conocida: sepsis, bronquitis, herpes simple, candidiasis.

Trastornos vasculares:

Frecuentes: hipertensión, sofocos.

Poco frecuentes: crisis hipertensiva, hematoma.

Frecuencia no conocida: shock hemorrágico, hipotensión, trombosis.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: pirexia.

Poco frecuentes: dolor torácico, edema facial, edema gravitacional, síndrome pseudogripal, escalofríos, malestar.

Trastornos hepatobiliares:

Poco frecuentes: hepatitis.

Frecuencia no conocida: hepatotoxicidad, hepatomegalia, ictericia.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Poco frecuentes: dolor de las mamas, ginecomastia, disfunción eréctil.

Trastornos psiquiátricos:

Frecuentes: insomnio.

Poco frecuentes: depresión, ansiedad.

Frecuencia no conocida: desorientación, estado confusional.

En la Tabla 3 se presentan los valores de laboratorio anormales clínicamente relevantes o graves encontrados en los controles hematológicos o bioquímicos rutinarios.

Tabla 3 Valores de laboratorio anormales de grado 3-4

	LMC-FC n=318 %	LMC-FA n=120 %
	Grados 3-4	Grados 3-4
Parámetros hematológicos		
- Neutropenia	28%	37%
- Trombocitopenia	28%	37%
- Anemia	8%	23%
Parámetros bioquímicos		
- Creatinina aumentada	<1%	0%
- Lipasa aumentada	15%	17%
- SGOT (AST) aumentada	1%	<1%
- SGPT (ALT) aumentada	4%	2%
- Hipofosfatemia	10%	10%
- Bilirrubina aumentada (total)	9%	10%

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis. En caso de sobredosis, se deberá mantener al paciente en observación y administrarle el tratamiento de apoyo adecuado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la proteína quinasa, código ATC: L01XE08

Tasigna es un inhibidor potente de la actividad de la tirosina cinasa Abl de la oncoproteína Bcr-Abl tanto en las líneas celulares como en las células leucémicas primarias cromosoma Filadelfia positivo. La sustancia se une con alta afinidad al lugar de unión del ATP de tal manera que es un inhibidor potente del Bcr-Abl de tipo germinal y mantiene la actividad frente a 32/33 formas mutantes de Bcr-Abl resistentes a imatinib. Como consecuencia de esta actividad bioquímica, nilotinib inhibe de forma selectiva la proliferación e induce la apoptosis en líneas celulares y en células leucémicas primarias cromosoma Filadelfia positivo, de pacientes con LMC. En modelos de LMC en roedores, nilotinib como agente único reduce la carga del tumor y prolonga la supervivencia después de la administración oral.

Tasigna tiene poco o ningún efecto sobre la mayoría de las otras proteínas cinasas examinadas, incluyendo Src, excepto para las cinasas de los receptores PDGF, Kit y Ephin, a las que inhibe a concentraciones dentro del intervalo alcanzado tras la administración oral a las dosis terapéuticas recomendadas para el tratamiento de la LMC (ver Tabla 4).

Tabla 4 Perfil de cinasas de nilotinib (fosforilación IC₅₀ nM)

Bcr-Abl	PDGFR	KIT
20	69	210

Ensayos clínicos

Se ha realizado un ensayo de fase II, multicéntrico, no controlado y abierto para determinar la eficacia de Tasigna en pacientes con LMC resistente o intolerante a imatinib con brazos de tratamiento separados para la enfermedad en fase crónica y en fase acelerada. El ensayo continúa en marcha. La eficacia se basó en los 320 pacientes en FC y 119 pacientes en FA incluidos. La mediana de duración del tratamiento fue de 341 días para pacientes en FC y 202 días para pacientes en FA (ver Tabla 5). Tasigna se administró de forma continuada (dos veces al día, 2 horas después de una comida y sin ingerir alimentos durante al menos una hora después de la administración) excepto en los casos de evidencia de una respuesta no adecuada o de progresión de la enfermedad. Se permitió el escalado de dosis a 600 mg dos veces al día.

Tabla 5 Duración de la exposición a Tasigna

	Fase crónica n=320	Fase acelerada n=119
Mediana de duración del tratamiento en días (percentiles 25°-75°)	341 (196-437)	202 (103-359)

La resistencia a imatinib incluyó el fallo en alcanzar una respuesta hematológica completa (en 3 meses), una respuesta citogenética completa (en 6 meses) o una respuesta citogenética mayor (en 12 meses) o la progresión de la enfermedad después de una respuesta citogenética o hematológica previa. La intolerancia a imatinib incluye pacientes que abandonaron el tratamiento con imatinib debido a la toxicidad y que no tenían respuesta citogenética mayor en el momento de la entrada en el ensayo.

En conjunto, el 73% de los pacientes fueron resistentes a imatinib, mientras que el 27% fueron intolerantes a imatinib. La mayoría de pacientes presentaban una larga historia de LMC que incluía un amplio tratamiento previo con otros agentes antineoplásicos, incluyendo imatinib, hidroxiurea, interferon, y algunos incluso habían fallado a un trasplante hematopoyético (Tabla 6). La mediana de dosis más alta de imatinib previa había sido 600 mg/día para pacientes en FC y 800 mg/día para pacientes en FA. La dosis más alta de imatinib previa fue ≥ 600 mg/día en el 75% del total de pacientes, con un 41% de pacientes que recibieron dosis previas de imatinib ≥ 800 mg/día.

Tabla 6 Características de los antecedentes de la LMC

	Fase crónica (n=320)	Fase acelerada (n=119)
Mediana de tiempo desde el diagnóstico en meses (intervalo)	57 (5-275)	71 (2-298)
Imatinib		
Resistente	226 (71%)	96 (81%)
Intolerante sin RCM	94 (29%)	23 (19%)
Mediana de tiempo de tratamiento con imatinib en días	973 (515-1.485)	976 (488-1.543)

(percentil 25°-75°)		
Hidroxiurea previa	83%	92%
Interferon previo	64%	58%
Trasplante de médula ósea previo	8%	8%

El objetivo primario en los pacientes en FC fue la respuesta citogenética mayor (RCM), definido como la eliminación (RCC, respuesta citogenética completa) o la reducción significativa a <35% de las metafases Ph+ (respuesta citogenética parcial) de las células hematopoyéticas Ph+. Como objetivo secundario se evaluó la respuesta hematológica completa (RHC) en los pacientes en FC. El objetivo primario en los pacientes en FA fue la respuesta hematológica (RH) confirmada total, definida bien como respuesta hematológica completa, sin evidencia de leucemia o bien retorno a la fase crónica.

La tasa de RCM en 320 pacientes en FC fue del 49%. La mayoría de respondedores consiguieron una RCM rápidamente dentro de los 3 meses (2,8 meses de mediana) del inicio del tratamiento con Tasigna y esta se mantuvo (no se ha alcanzado la mediana de duración). Entre los 156 pacientes con RCM, 43 pacientes (27,6%) perdieron la RCM. Los pacientes con una RHC basal alcanzaron una RCM más rápidamente (1 mes frente a 2,8 meses). De los pacientes en FC sin una RHC basal, el 70% consiguieron una RHC y la mediana de tiempo hasta la RHC fue de 1 mes y la duración mediana de la RHC no se ha alcanzado.

La tasa de RH confirmada total en 119 pacientes en FA fue del 42%. La mayoría de los respondedores alcanzaron una RH temprana con el tratamiento con Tasigna (mediana 1,0 meses) y éstas han sido duraderas (no se ha llegado a la mediana de duración). Ningún paciente ha presentado una pérdida de la RHC. La tasa de RHC fue del 27% con una mediana de tiempo hasta la respuesta de 2,0 meses.

En la Tabla 7 se presentan las tasas de respuesta para los dos brazos de tratamiento

Tabla 7 Respuesta en LMC

(Mejor Tasa de Respuesta)	Fase Crónica			Fase Acelerada
	Intolerantes (n=94)	Resistentes (n=226)	Total (n=320)	Total (n=119)
Respuesta Hematológica (%)				
Global (95%IC)	-	-	-	42 (33-51)
Completa	86 (74-94)	64 (56-72)	70 ¹ (63-76)	25
NEL	-	-	-	7
Retorno a la FC	-	-	-	10
Respuesta citogenética (%)				
Mayor (IC95%)	52 (42-62)	47 (41-54)	49 (43-54)	27 (19-35)
Completa	39	32	34	15
Parcial	13	15	14	12

NEL = no evidencia de leucemia/respuesta médula

¹ 114 pacientes en FC presentaron una RHC basal y no fueron, por lo tanto, evaluables para la respuesta hematológica completa

No se dispone todavía de datos de eficacia en pacientes con LMC-CB. En el ensayo de Fase II también se incluyeron brazos separados de tratamiento para investigar Tasigna en un grupo de pacientes en FC y FA que habían sido ampliamente pre-tratados con múltiples tratamientos incluyendo un agente inhibidor de la tirosina cinasa además de imatinib. El ensayo continúa en marcha. De estos pacientes, 30/36 (83%) fueron resistentes al tratamiento no intolerantes. En 22 pacientes en FC evaluados para eficacia, Tasigna indujo una tasa del 32% de RCM y una tasa del 50% de RHC. En 11 pacientes en FA, evaluados para eficacia, el tratamiento indujo una tasa de RH total del 36%.

Tras el fallo de imatinib, se observaron 24 mutaciones Bcr-Abl diferentes en el 45% de pacientes con LMC en fase crónica y el 57% de pacientes con LMC en fase acelerada, en los que se evaluaron las mutaciones. Tasigna demostró eficacia en los pacientes con una variedad de mutaciones Bcr-Abl asociadas a resistencia a imatinib, excepto para T315I.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Se alcanzaron concentraciones pico de nilotinib 3 horas después de la administración oral. La absorción de nilotinib después de la administración oral fue de aproximadamente el 30%. En voluntarios sanos, cuando Tasigna se administró junto con la comida aumentaron la C_{max} y el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) de nilotinib en un 112% y un 82%, respectivamente, en comparación a las condiciones de ayuno. La administración de Tasigna 30 minutos o 2 horas después de la comida aumentó la biodisponibilidad de nilotinib en un 29% o un 15%, respectivamente (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.5).

Distribución

La relación sangre - plasma de nilotinib es 0,71. La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 98% en base a los experimentos *in vitro*.

Biotransformación

Las principales vías metabólicas identificadas en voluntarios sanos son la oxidación y la hidroxilación. Nilotinib es el principal componente que circula en el plasma. Ninguno de los metabolitos contribuye significativamente a la actividad farmacológica de nilotinib. Nilotinib se metaboliza principalmente por CYP3A4, con una posible contribución menor de CYP2C8.

Eliminación

Tras una dosis única de nilotinib marcado radiactivamente en voluntarios sanos, más del 90% de la dosis se eliminó dentro de los siguientes 7 días, principalmente por las heces (94% de la dosis). El fármaco parental supuso el 69% de la dosis.

Linealidad / no-linealidad

La exposición a nilotinib en el estado estacionario fue dependiente de la dosis, con aumentos menores a los aumentos proporcionales a la dosis en la exposición sistémica a dosis superiores a 400 mg administrados como única dosis diaria. La exposición plasmática diaria a nilotinib con dosis de 400 mg dos veces al día en el estado estacionario fue un 35% superior que con una dosis de 800 mg una vez al día. No se observó un aumento relevante en la exposición a nilotinib cuando se aumentó la dosis de 400 mg dos veces al día a 600 mg dos veces al día.

Características en pacientes

Las condiciones en el estado estacionario se alcanzaron en el día 8. Se observó un aumento en la exposición plasmática a nilotinib entre la primera dosis y el estado estacionario de 2 veces para la dosis diaria y de 3,8 veces para la dosis dos veces al día. La semivida de eliminación aparente estimada a partir de la farmacocinética a dosis múltiples con dosis diarias fue de aproximadamente 17 horas. La variabilidad interpaciente en la farmacocinética de nilotinib fue de moderada a alta.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se han realizado estudios con nilotinib para evaluar la farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, toxicidad reproductiva y fototoxicidad.

Nilotinib no mostró efectos sobre las funciones del SNC o respiratorias. Estudios de seguridad cardíaca *in vitro* mostraron una señal preclínica de prolongación de QT, basadas en el bloqueo de las corrientes hERG y prolongación de la duración del potencial de acción en corazones de conejo aislados, por nilotinib. No se observaron efectos en las medidas del ECG en perros o monos tratados hasta 39 semanas o en un estudio telemétrico especial en perros.

Estudios de toxicidad a dosis repetidas en perros de hasta 4 semanas de duración y en monos cynomolgus de hasta 9 meses de duración mostraron que el órgano diana de toxicidad causada por nilotinib era el hígado. Las alteraciones incluyeron un aumento de la actividad alanina aminotransferasa y fosfatasa alcalina y hallazgos histopatológicos (principalmente hiperplasia/hipertrofia de la célula sinusoidal o célula Kupffer, hiperplasia del conducto biliar y fibrosis periportal). En general los cambios en la química clínica fueron completamente reversibles después de un periodo de recuperación de cuatro semanas y las alteraciones histológicas mostraron una reversibilidad parcial. Las exposiciones a los niveles de dosis más bajos a las que se observaron efectos sobre el hígado fueron menores que la exposición en humanos a una dosis de 800 mg/día. En ratones o ratas tratadas durante un máximo de 26 semanas sólo se observaron alteraciones hepáticas menores. En ratas, perros y monos se observó un aumento del nivel de colesterol, mayoritariamente reversible.

Los estudios de genotoxicidad en sistemas bacterianos *in vitro* y en sistemas de mamíferos *in vitro* e *in vivo* con y sin activación metabólica no revelaron ninguna evidencia de potencial mutagénico para nilotinib.

Nilotinib no indujo teratogenicidad, pero mostró embrio y fetotoxicidad a dosis que también mostraron toxicidad materna. Se observó un aumento en las pérdidas post implantación en estudios de fertilidad, con tratamiento en machos y hembras, y en el estudio de embriotoxicidad, con tratamiento de hembras. En los estudios de embriotoxicidad se observó letalidad embriológica y efectos fetales (principalmente disminución del peso fetal, malformaciones esqueléticas (fusión huesos maxilar superior/cigomático) cambios viscerales y esqueléticos) en ratas y un aumento de la resorción de fetos y modificaciones esqueléticas en conejos. La exposición a nilotinib en hembras a Niveles de No Observación de Efectos Adversos fue generalmente menor o igual a la de los humanos a dosis de 800 mg/día.

No se observaron efectos sobre el recuento/movilidad espermática ni sobre la fertilidad en ratas macho o hembra hasta la dosis más alta probada, aproximadamente 5 veces la dosis recomendada en humanos.

Se observó que nilotinib absorbe la luz en el rango de UV-B y UV-A, se distribuye en la piel y muestra un potencial fototóxico *in vitro*, pero no se observaron efectos *in vivo*. Por lo tanto, se considera que el riesgo de que nilotinib cause fotosensibilidad en los pacientes es bajo.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con nilotinib.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula:

Lactosa monohidrato
Crospovidona
Poloxamer 188
Sílice coloidal, anhidra/ Dióxido silícico coloidal
Estearato de magnesio

Tapas de la cápsula:

Gelatina
Dióxido de titanio (E171)
Amarillo, óxido de hierro (E172)

Tinta de impresión:

Shellac
Rojo óxido de hierro (E172)

Lecitina de soja (E322)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

24 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blisters de PVC/PVDC/Al y PA/Al/PVC/Al.

Tasigna está disponible en envases semanales y mensuales:

- El envase semanal contiene 28 cápsulas.
- El envase mensual contiene 112 cápsulas (4x28). Un envase mensual se compone de 4 estuches semanales individuales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

ANEXO II

- A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN
RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Alemania

B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

• CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe asegurar que, antes del lanzamiento, todos los médicos que se espera que prescriban Tasigna, y todos los farmacéuticos que puedan dispensar Tasigna, reciben un paquete informativo para profesionales sanitarios que contenga lo siguiente:

- Folleto educativo
- Resumen de Características del Producto (Ficha Técnica), Prospecto y Etiquetado

Elementos clave a incluir en el folleto educativo

- Breve resumen sobre Tasigna, su indicación y posología autorizadas
- Información sobre los riesgos cardíacos asociados con el uso de Tasigna
 - Que Tasigna puede provocar la prolongación del intervalo QT y que los pacientes con riesgo de presentar arritmia, especialmente «Torsades de pointes», no deberán ser tratados con Tasigna.
 - La necesidad de evitar la prescripción conjunta con cualquier otro medicamento que pueda prolongar el intervalo QT
 - Precaución al prescribir Tasigna a pacientes con antecedentes o que presenten factores de riesgo para una enfermedad cardíaca coronaria
 - Que Tasigna puede causar retención de líquidos, insuficiencia cardíaca y edema pulmonar
- Que Tasigna es metabolizado por CYP3A4 y que los inhibidores potentes o los inductores de esta enzima pueden afectar de forma significativa la exposición a Tasigna.
 - Que los inhibidores pueden aumentar el potencial de aparición de reacciones adversas, especialmente la prolongación del intervalo QT.
 - Advertencia a los pacientes sobre los medicamentos adquiridos sin receta médica, especialmente hierba de San Juan.
- La necesidad de informar a los pacientes sobre los efectos de la comida sobre Tasigna
 - No ingerir comida durante dos horas antes y una hora después de tomar Tasigna
 - La necesidad de evitar alimentos como el zumo de pomelo, que inhiben las enzimas de CYP3A4

- **OTRAS CONDICIONES**

Sistema de Farmacovigilancia

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe garantizar que el sistema de farmacovigilancia, descrito en la versión 2, con fecha 23-Oct-06, presentada en el Módulo 1.8.1. de la Solicitud de Autorización de Comercialización, esté implementado y en funcionamiento antes de que el producto salga al mercado y mientras el producto se comercialice.

Plan de Gestión de Riesgos

El TAC se compromete a realizar los estudios y las actividades adicionales de farmacovigilancia detalladas en el Plan de Farmacovigilancia, tal como se acordó en la versión 2, de fecha 19-Sept-07 del Plan de Gestión de Riesgos (PGR) presentado en el Módulo 1.8.2. de la Solicitud de Autorización de Comercialización y considerando cualquier actualización posterior del PGR acordado por el CHMP.

De acuerdo con la Directriz del CHMP sobre Sistemas de Gestión de Riesgos para medicamentos de uso humano, la actualización del PGR debe presentarse al mismo tiempo que el siguiente Informe Periódico de Seguridad (IPS).

Además, debe presentarse una actualización del PGR:

- Cuando se reciba nueva información que pueda afectar a las Especificaciones de Seguridad vigentes, al Plan de Farmacovigilancia o a las actividades de minimización de riesgos.
- En los 60 días siguientes a la fecha de consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).
- A petición de la EMEA.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE DEL ENVASE SEMANAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tasigna 200 mg cápsulas duras
Nilotinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Una cápsula dura contiene 200 mg de nilotinib (como clorhidrato monohidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa – Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

28 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/0/00/000/000

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Tasigna 200 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tasigna 200 mg cápsulas duras
Nilotinib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE DEL ENVASE MENSUAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tasigna 200 mg cápsulas duras
Nilotinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Una cápsula dura contiene 200 mg de nilotinib (como clorhidrato monohidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa – Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

112 cápsulas duras
Envase mensual conteniendo 4 estuches.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/0/00/000/000

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Tasigna 200 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE INTERMEDIO DEL ENVASE MENSUAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tasigna 200 mg cápsulas duras
Nilotinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Una cápsula dura contiene 200 mg de nilotinib (como clorhidrato monohidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa – Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

28 cápsulas duras
Componente de un envase mensual que contiene 4 estuches.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/0/00/000/000

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Tasigna 200 mg

B. PROSPECTO

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Tasigna 200 mg cápsulas duras Nilotinib

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Tasigna y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Tasigna
3. Cómo tomar Tasigna
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Tasigna
6. Información adicional

1. QUÉ ES TASIGNA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Qué es Tasigna

Tasigna es un medicamento que contiene un principio activo denominado nilotinib.

Para qué se utiliza Tasigna

Tasigna se utiliza para tratar un tipo de leucemia llamada leucemia mieloide crónica cromosoma Filadelfia positivo (LMC Ph-positivo). La LMC es un cáncer de la sangre que provoca que el organismo produzca un exceso de glóbulos blancos anómalos.

Tasigna se utiliza en pacientes con LMC que ya no obtienen beneficios con el tratamiento anterior, incluyendo imatinib. También se utiliza en pacientes que han sufrido efectos adversos graves con el tratamiento anterior y que no lo pueden seguir usando.

Cómo actúa Tasigna

En pacientes con LMC, un cambio en el DNA (material genético) genera una señal que hace que el organismo produzca glóbulos blancos anómalos. Tasigna bloquea esta señal y por tanto interrumpe la producción de estas células.

Control del tratamiento con Tasigna

Durante el tratamiento le van a realizar controles de forma regular, incluyendo análisis de sangre. Estos van a controlar la cantidad de células sanguíneas en el organismo (glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas) para comprobar si Tasigna es bien tolerado.

Si tiene cualquier pregunta sobre cómo funciona Tasigna o la causa por la que le han prescrito el fármaco, consulte con su médico.

2. ANTES DE TOMAR TASIGNA

Siga cuidadosamente todas las instrucciones de su médico, aunque éstas sean diferentes de la información general contenida en este prospecto.

No tome Tasigna

- si es **alérgico** (hipersensible) al nilotinib o a cualquiera de los demás componentes de Tasigna que aparecen listados al final de este prospecto.

Si cree que puede ser alérgico, informe a su médico **antes de tomar Tasigna**.

Tenga especial cuidado con Tasigna

- si tiene una **alteración del corazón**, como una señal eléctrica anómala llamada «prolongación del intervalo QT».
- si recibe **tratamiento con medicamentos** que afectan el ritmo cardíaco (antiarrítmicos) o el hígado (ver **Uso de otros medicamentos**).
- si sufre falta de potasio o magnesio.
- si ha recibido tratamiento con un tipo de medicamento denominado antraciclinas (que se utiliza frecuentemente en el tratamiento de la leucemia).
- si tiene una alteración del hígado o del páncreas.
- si está siendo tratado con medicamentos que afectan la acidez del estómago (ver **Uso de otros medicamentos**).

Si alguno de estos casos le es aplicable, informe a su médico.

Uso de otros medicamentos

Tasigna puede interferir con algunos medicamentos.

Antes de tomar Tasigna informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Estos incluyen, en particular:

- antiarrítmicos – utilizados para tratar el ritmo cardíaco irregular;
- cloroquina, halofantrina, claritromicina, haloperidol, metadona – medicamentos que pueden tener un efecto no deseado sobre la función del corazón;
- ketoconazol, itraconazol, voriconazol, moxifloxacin, claritromicina, telitromicina – utilizados para tratar infecciones;
- ritonavir – un medicamento del grupo de las «antiproteasas» utilizado para tratar el VIH;
- carbamazepina, fenobarbital, fenitoina – utilizados para tratar la epilepsia;
- rifampicina – utilizada para tratar la tuberculosis;
- Hierba de San Juan – un producto derivado de las plantas utilizado para tratar la depresión y otras situaciones (también conocido como *Hypericum perforatum*);
- midazolam – utilizado para aliviar la ansiedad antes de la cirugía;
- warfarina – utilizado para tratar alteraciones de la coagulación (como coágulos en la sangre o trombosis);
- astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina, bepridil o alcaloides ergóticos (ergotamina, dihidroergotamina);
- antiácidos, bloqueantes H₂, inhibidores de la bomba de protones – utilizados para suprimir la acidez del estómago.

Deberá evitarse el uso de estos medicamentos durante el tratamiento con Tasigna. Si está tomando alguno de estos fármacos, su médico podrá recetarle otros medicamentos alternativos.

También debe informar a su médico **si ya está tomando Tasigna** y le recetan un nuevo medicamento que no ha tomado anteriormente durante el tratamiento con Tasigna.

Toma de Tasigna con los alimentos y bebidas

- **No tome Tasigna junto con las comidas.** Tome las cápsulas al menos 2 horas después de haber comido y después espere al menos 1 hora antes de volver a comer. Para más información, ver el apartado «Cuándo tomar Tasigna» en la sección 3.
- No debe beber zumo de pomelo o comer pomelo. Puede aumentar la cantidad de Tasigna en la sangre, probablemente hasta un nivel peligroso.

Ancianos (65 años o mayores)

Tasigna puede utilizarse por pacientes de 65 años o mayores a la misma dosis que el resto de adultos.

Embarazo y lactancia

- **No se recomienda el uso de Tasigna durante el embarazo** a menos que sea claramente necesario. Si está embarazada o piensa que pudiera estarlo, informe a su médico, quien comentará con usted si puede tomar Tasigna durante el embarazo.
- **Las mujeres que pueden quedarse embarazadas** deberán utilizar medidas efectivas de anticoncepción durante el tratamiento.
- **No se recomienda la lactancia** durante el tratamiento con Tasigna. Informe a su médico si está en período de lactancia.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Si nota efectos adversos (como mareos o problemas de visión) que puedan influir en la capacidad de conducir de forma segura o utilizar herramientas o máquinas después de tomar Tasigna, deberá evitar realizar estas actividades hasta que haya desaparecido el efecto.

Información importante sobre algunos de los componentes de Tasigna

Este medicamento contiene lactosa (también conocido como azúcar de la leche). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. CÓMO TOMAR TASIGNA

Siga exactamente las instrucciones de administración de Tasigna indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Qué cantidad de Tasigna tomar

- La dosis inicial es de 800 mg cada día. Esta dosis se consigue tomando dos cápsulas de 200 mg dos veces al día.

Cuándo tomar Tasigna

Tome las cápsulas:

- dos veces al día (aproximadamente cada 12 horas);
- al menos 2 horas después de ingerir alimentos;
- después esperar 1 hora antes de comer otra vez.

Consulte con su médico o farmacéutico si tiene dudas sobre cuándo tomar Tasigna. La toma de Tasigna cada día a la misma hora le ayudará a recordar cuándo debe tomar las cápsulas.

Cómo tomar Tasigna

- Tragar las cápsulas enteras con agua.
- No abrir las cápsulas.
- No tomar ningún alimento junto con las cápsulas.

Durante cuánto tiempo tomar Tasigna

Tome Tasigna cada día durante el tiempo que le indique su médico. Este es un tratamiento a largo plazo. Su médico controlará periódicamente su situación para comprobar que el tratamiento está teniendo el efecto deseado.

Si tiene dudas sobre cuánto tiempo debe tomar Tasigna, consulte con su médico.

Si toma más Tasigna del que debiera

Si ha tomado más Tasigna del que debiera, o si otra persona accidentalmente toma sus cápsulas, contacte con un médico u hospital rápidamente. Muestre la caja de las cápsulas y este prospecto. Puede necesitar tratamiento médico.

Si olvidó tomar Tasigna

Si se ha olvidado de tomar una dosis, tome la siguiente dosis a su hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las cápsulas olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Tasigna

No interrumpa el tratamiento con Tasigna a menos que se lo indique su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Tasigna puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. La mayoría de las reacciones adversas son de leves a moderadas y normalmente desaparecen después de unos pocos días o semanas de tratamiento.

Algunas reacciones adversas pueden ser graves.

Estas reacciones adversas son frecuentes, poco frecuentes o se han notificado en muy pocos pacientes.

- rápido aumento de peso, hinchazón de las manos, tobillos, pies o cara
- dolor en el pecho, aumento de la presión arterial, ritmo cardíaco irregular (signos de alteraciones del corazón)
- dificultades para respirar, tos, estertores (sonidos que se producen al respirar), hinchazón de pies o piernas (signos de alteraciones de pulmón)
- fiebre, dolor de garganta, llagas en la boca, debilidad, hematomas, infecciones frecuentes (signos de alteraciones de la sangre)
- debilidad o parálisis de los miembros o la cara, dificultad para hablar, dolor de cabeza grave, ver, sentir o escuchar cosas que no son reales (signos de alteración del sistema nervioso)
- sed, sequedad de la piel, irritabilidad, color oscuro de la orina, descenso en la cantidad de orina (signos de alteración en los riñones)
- visión borrosa, pérdida de visión, hemorragia visible en el blanco de los ojos (signos de alteraciones en el ojo)
- hinchazón y dolor en una parte del cuerpo (signos de coágulos en una vena)
- dolor abdominal, náusea, vómitos de sangre, heces negras, estreñimiento, hinchazón del abdomen (signos de alteraciones gastrointestinales)
- color amarillo en la piel y los ojos, náusea, pérdida de apetito, orina ligeramente coloreada (signos de alteración del hígado)
- erupción, bultos rojos dolorosos, dolor en las articulaciones y músculos (signos de alteraciones en la piel)
- sed excesiva, aumento en la eliminación de orina, aumento del apetito con pérdida de peso, cansancio (signos de un alto nivel de azúcar en la sangre)

Si le ocurre alguno de estos acontecimientos, **informe a su médico inmediatamente.**

Algunas reacciones adversas son muy frecuentes.

Estas reacciones pueden afectar más de 10 de cada 100 pacientes.

- náusea, estreñimiento, diarrea
- dolor de cabeza
- cansancio
- picor, erupción
- nivel bajo de glóbulos blancos, glóbulos rojos o plaquetas y nivel alto de lipasa en la sangre (cambios en los resultados de los análisis de sangre)

Si alguno de estos acontecimientos le afecta de forma grave, informe a su médico.

Algunas reacciones adversas son frecuentes.

Estas reacciones pueden afectar entre 1 y 10 de cada 100 pacientes.

- vómitos, dolor abdominal, malestar del estómago después de las comidas, flatulencia

- dolor en los huesos, dolor en las articulaciones, espasmos musculares, dolor muscular
- enrojecimiento de la piel, sequedad de la piel
- pérdida de apetito, aumento o disminución de peso
- pérdida de pelo
- insomnio
- sudores nocturnos, excesiva sudoración, sofocos
- mareo, sensación general de malestar, sensación de dar vueltas
- hormigueo o adormecimiento
- alteración de la voz
- valores de la función del hígado anómalos y otros cambios en los resultados de los análisis de sangre, como un nivel alto de potasio o un nivel bajo de magnesio
- palpitaciones (sensación de latido cardíaco rápido)

Si alguno de estos acontecimientos le afecta de forma grave, informe a su médico.

Algunas reacciones adversas son poco frecuentes

Estas reacciones pueden afectar menos de 1 de cada 100 pacientes.

- disminución o aumento de la sensibilidad de la piel
- irritación del ojo, hinchazón, secreción, picor o enrojecimiento, sequedad del ojo (signos de alteraciones del ojo)
- sequedad de boca
- ardor del estómago, hinchazón del abdomen
- dolor en las mamas
- sangrado por la nariz
- aumento del apetito
- ansiedad
- depresión
- dificultad y dolor al orinar, sensación exagerada de necesidad de orinar
- incapacidad de alcanzar o mantener una erección
- aumento de las mamas en los hombres
- síntomas gripales
- temblores
- disminución de la agudeza visual
- orinar frecuentemente
- resultados anormales de las pruebas de la función del riñón
- dolor de cabeza grave, muchas veces acompañado de náusea, vómitos y sensibilidad a la luz

Si alguno de estos acontecimientos le afecta de forma grave, informe a su médico.

En muy pocos pacientes tratados con Tasigna, se han notificado las siguientes reacciones adversas:

- confusión, desorientación
- sensación de adormecimiento u hormigueo en los dedos de las manos y de los pies
- aumento de la sensibilidad de los ojos o de la piel a la luz
- dolor o enrojecimiento en los ojos, dolor, hinchazón y picor en los párpados
- dificultad para oír, dolor de oído
- rigidez de las articulaciones, debilidad muscular
- pérdida de conocimiento
- sangre en orina
- aumento de peso, cansancio, pérdida de pelo, debilidad muscular, sensación de frío

Si alguno de estos le afecta de forma grave, informe a su médico.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE TASIGNA

- Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.
- No utilice Tasigna después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en el blister. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- No conservar a temperatura superior a 30°C
- Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.
- No utilice ningún envase que esté dañado o muestre signos de manipulación.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Tasigna

- El principio activo es nilotinib. Cada cápsula contiene 200 mg de nilotinib (como clorhidrato monohidrato).
- Los demás componentes son lactosa monohidrato, crospovidona, poloxamero 188, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio. La cubierta de la cápsula se compone de gelatina, dióxido de titanio (E171), amarillo óxido de hierro (E172), shellac, rojo óxido de hierro (E172) y lecitina de soja (E322) para la impresión.

Aspecto de Tasigna y contenido del envase

Tasigna se presenta como cápsulas duras. Las cápsulas son de color amarillo claro. Cada cápsula tiene una impresión roja («NVR/TKI»).

Tasigna está disponible en envases semanales y mensuales:

- El envase semanal contiene 28 cápsulas.
- El envase mensual contiene 112 cápsulas (4x28). Un envase mensual está compuesto por 4 envases semanales individuales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

Responsable de la fabricación

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma GmbH
Tél/Tel: +49 911 273 0

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Česká republika

Malta

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 60 62 400

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Δημητριάδης και Παπαέλληνας Λτδ
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 7 887 070

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 550 8888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 77

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 9 61 33 22 11

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Este prospecto ha sido aprobado en