

Tasigna[®]
(nilotinibe)

Novartis Biociências SA

Cápsulas

200 mg

Bula Profissional da Saúde

TASIGNA®
nilotinibe**APRESENTAÇÃO**

Tasigna® 200 mg – embalagens contendo 112 cápsulas

VIA ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada cápsula de Tasigna® 200 mg contém 220,60 mg de cloridrato de nilotinibe monoidratado, equivalente a 200 mg de nilotinibe.

Excipientes: lactose monoidratada, crospovidona, poloxâmer, dióxido de silício, estearato de magnésio. Componentes da cápsula: gelatina, dióxido de titânio, óxido férreo amarelo

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Tasigna® é indicado para:

- o tratamento de pacientes adultos com leucemia mieloide crônica (LMC) cromossomo *Philadelphia* positivo em fase crônica ou em fase acelerada após falha ou intolerância a pelo menos uma terapia prévia, incluindo imatinibe.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**LMC Ph+ após falha ou intolerância:**

Um estudo aberto, multicêntrico, de fase II foi conduzido para determinar a eficácia de Tasigna® (400 mg duas vezes ao dia) em pacientes com LMC após falha ou intolerância ao imatinibe, com braços separados de tratamento para as fases crônica (FC) e acelerada (FA) da doença. O estudo está em andamento. A eficácia foi baseada em 321 pacientes envolvidos em FC e em 137 pacientes envolvidos em FA. A duração mediana do tratamento foi de 561 dias e 264 dias, respectivamente (vide Tabela 1). Tasigna® foi administrado continuamente (duas vezes ao dia, 2 horas após a refeição e sem alimentação adicional após pelo menos uma hora) a menos que houvesse uma evidência de resposta inadequada ou de progressão da doença. O escalonamento da dose para 600 mg duas vezes ao dia foi permitido.

Tabela 1 Duração da exposição ao Tasigna®

	Fase crônica (FC) N = 321	Fase acelerada (FA) N = 137
Duração média da terapia em dias	561	264
Entre os percentis 25 e 75%	(196-852)	(115-595)

Os critérios considerados na resistência ou falha ao imatinibe incluíram falha para obter resposta hematológica completa (após 3 meses), resposta citogenética (após 6 meses) ou resposta citogenética maior (após 12 meses) ou progressão da doença após respostas prévias citogenética ou hematológica. Os critérios considerados na intolerância ao imatinibe incluíram pacientes que descontinuaram imatinibe devido à toxicidade e por não apresentarem respostas citogenéticas maior na ocasião em que ingressaram no estudo.

Em geral, 73% dos pacientes eram resistentes e 27% eram intolerantes ao imatinibe. A maioria dos pacientes tinha um longo histórico de LMC, que incluía extensos tratamentos anteriores com outros agentes antineoplásicos, tais como, imatinibe, hidroxiureia, interferona e alguns destes pacientes também apresentavam transplante de medula óssea prévio mal sucedido. A média da dose anterior mais alta de imatinibe foi de 600 mg/dia para pacientes em FC e em FA, e a dose anterior mais alta de imatinibe foi \geq 600 mg/dia em 74% de todos pacientes, sendo 40% dos pacientes com doses prévias de imatinibe \geq 800 mg/dia.

Tabela 2 Histórico das características da LMC

	Fase crônica (FC) (n = 321)	Fase acelerada (FA) (n = 137)*
Tempo médio desde o diagnóstico em meses (intervalo)	58 (5 - 275)	71 (2 - 298)
Terapia com imatinibe falha	226 (70%)	109 (80%)

intolerância sem RCM	95 (30%)	27 (20%)
Tempo médio de tratamento com imatinibe em dias (25% - 75%)	976 (519 – 1.488)	857 (424 – 1.497)
Terapia anterior com hidroxiureia	83%	91%
Terapia anterior com interferona	58%	50%
Transplante de medula óssea prévio	7%	8%

*Faltam informações de um paciente referente à tolerância/ resistência ao imatinibe

O objetivo principal nos pacientes em FC foi a resposta citogenética maior (RCM), definida como eliminação (RCC, resposta citogenética completa) ou redução significante para < 35% das metáfases Ph+ (resposta citogenética parcial) das células hematopoiéticas Ph+. A resposta hematológica completa (RHC) em pacientes na FC foi avaliada como um objetivo secundário. O objetivo principal nos pacientes em FA foi a resposta hematológica (RH) global confirmada, definida também como uma resposta hematológica completa, nenhuma evidência de leucemia ou retorno à fase crônica.

Fase crônica: A taxa de RCM nos 321 pacientes em FC foi 59%. A maioria dos respondedores atingiu rapidamente a RCM, dentro de 3 meses (média de 2,8 meses) a partir do início do tratamento com Tasigna®, e estas respostas foram mantidas. A taxa de RCC foi de 44%. O tempo médio para atingir RCC foi de 3 meses (média de 3,3 meses). Dos pacientes que atingiram RCM, 77% (IC 95%: 71%-84%) manteve a resposta aos 24 meses. A duração média da RCM não foi atingida. Dos pacientes que atingiram RCC, 84% (IC 95%: 77%-91%) mantiveram a resposta aos 24 meses. A duração média da RCC não foi atingida. Pacientes com RHC ao início atingiram RCM mais rápido (1,4 vs 2,8 meses). Dos pacientes em FC sem RHC ao início, 76% atingiram RHC, e o tempo médio para a RHC foi de 1 mês, com a duração média ainda não atingida.

A taxa de sobrevida global estimada aos 24 meses para pacientes com LMC – FC foi de 87%.

Fase acelerada: A taxa global de RH confirmada em 137 pacientes em FA foi de 55%. A maioria dos respondedores atingiu precocemente a RH no tratamento com Tasigna® (média de 1 mês) e isto foi duradouro (duração média de RH confirmada foi de 21,5 meses). Dos pacientes que atingiram RH, 49% (IC 95%: 35%-62%) mantiveram resposta aos 24 meses. A taxa de RCM foi de 32% com tempo médio para resposta de 2,8 meses. Dos pacientes que atingiram RCM, 66% (IC 95%: 50%-82%) mantiveram resposta aos 24 meses. A duração média da RCM não foi atingida. As taxas de resposta para os dois braços de tratamentos estão relatadas na Tabela 3.

A taxa de sobrevida total estimada aos 24 meses para pacientes com LMC – FA foi de 70%.

Tabela 3
Resposta em LMC

(Melhor taxa de resposta)	Fase crônica			Fase acelerada		
	Intolerância (n = 95)	Falha (n = 226)	Total (n = 321)	Intolerância (n = 27)	Falha (n = 109)	Total* (n = 137)
Resposta hematológica (%)						
Global (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
SEL	-	-	-	15	11	12
Retorno à Fase crônica	-	-	-	4	14	12
Resposta citogenética (%)						
Maior (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

SEL = sem evidência de leucemia/resposta medular

¹ – 114 pacientes em fase crônica apresentavam RHC ao início do estudo e não foram avaliados para resposta hematológica completa

* Faltam informações de um paciente referente à tolerância/ resistência ao imatinibe

Os braços separados de tratamento também foram incluídos no estudo de fase 2 para avaliar Tasigna® em um grupo de pacientes em FC e FA, que foram extensivamente pré-tratados com múltiplas terapias incluindo agentes inibidores da tirosinoquinase em adição ao imatinibe. Destes pacientes, 30/36 (83%) eram resistentes ao tratamento. Em 22 pacientes em FC avaliados para eficácia, Tasigna® induziu uma taxa de RCM em 32% e uma taxa de RHC de 50%. Em 11 pacientes em FA avaliados para eficácia, o tratamento induziu uma taxa de RH global de 36%.

Após falha do imatinibe, 24 mutações diferentes do BCR-ABL foram observadas em 42% dos pacientes com LMC em fase crônica e 54% dos pacientes com LMC em fase acelerada que foram avaliados para mutações. Tasigna® demonstrou eficácia em pacientes com presença de uma variedade de mutações do BCR-ABL associadas com resistência ao imatinibe, exceto T315I.

Adicionalmente, com o objetivo de confirmar o perfil de segurança do nilotinibe em uma população maior de pacientes, o estudo 2109, um estudo fase 3, aberto, multicêntrico, internacional, em pacientes adultos com LMC em fase crônica, fase acelerada e crise blástica, resistentes ou intolerantes ao imatinibe foi conduzido. Em comparação com o estudo fase 2 anteriormente descrito, o número total de pacientes do estudo 2109 com LMC em fase crônica e em fase acelerada foi de 1.219 e 157 pacientes respectivamente. Na população em FC, 566 foram avaliados para resposta hematológica e 532 foram avaliados para resposta citogenética. No grupo em FA, 90 pacientes foram avaliados para resposta hematológica e 84 pacientes para resposta citogenética, respectivamente.

Nos pacientes com LMC em FC, foi observada uma taxa de resposta hematológica de 62%, sendo 41% resposta hematológica completa. Em relação à resposta citogenética, obteve-se uma taxa de resposta citogenética maior de 42%, sendo 26% resposta citogenética completa e 15% parcial. A duração mediana de exposição ao nilotinibe nos pacientes em FC foi de 184 dias.

Nos pacientes com LMC em FA, a taxa de resposta hematológica foi de 44%, sendo 22% em resposta hematológica completa, e uma taxa de resposta citogenética maior de 12%, sendo 6% às custas de resposta citogenética completa e 6% parcial. Retornaram à fase crônica 10% dos pacientes e 12% não tinham evidência de leucemia ao exame da medula óssea. A duração mediana de exposição ao nilotinibe nos pacientes em FA foi de 137 dias.

Referências Bibliográficas

1. Study 2101E2 (Study 2101 CP CSR)

Study 2101 (Phase II component, imatinib-resistant/intolerant CML-chronic phase): A Phase IA/II, multicenter, dose-escalation study of oral AMN107 on a continuous daily dosing schedule in adult patients with Gleevec® (imatinib)-resistant/intolerant CML in chronic or accelerated phase or blast crisis, relapsed/refractory Ph+ALL, and other hematologic malignancies. Module 5, Vol. 57, Section/Page 5.3.5.2/17782. [3] (dados em arquivo)

2. Imatinib-resistant/intolerant Chronic Myelogenous Leukemia (CML) in Chronic Phase (CP) or Accelerated Phase (AP). 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy in CML-CP or CML-AP 120-Day Update. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 16 Jan 07. [52] (dados em arquivo)

3. Study 2101E1 (Study 2101 AP CSR)

Study 2101 (Phase II component, imatinib-resistant/intolerant CML-accelerated phase): A Phase IA/II, multicenter, dose-escalation study of oral AMN107 on a continuous daily dosing schedule in adult patients with Gleevec® (imatinib)-resistant/intolerant CML in chronic or accelerated phase or blast crisis, relapsed/refractory Ph+ALL, and other hematologic malignancies. Module 5, Vol. 97, Section/Page 5.3.5.2/35666. [13] (dados em arquivo)

4. Summary of Clinical Efficacy. Module 2, Vol. 3, Section/Page 2.7.3/1. [1] (dados em arquivo)

5. Clinical Overview (2010) – Nilotinib for treatment of CML-CP or CML-AP, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland, February 22, 2010 (provides 24 month update to efficacy and safety sections of Novartis Core Data Sheet). [69] (dados em arquivo)

6. Study 2101E2 (Study 2101 CP CSR with 24 month update). Study 2101 (Phase II component, imatinib-resistant/intolerant CML-chronic phase): A Phase IA/II, multicenter, dose-escalation study of oral AMN107 on a continuous daily dosing schedule in adult patients with Gleevec® (imatinib)-resistant/intolerant CML in chronic or accelerated phase or blast crisis, relapsed/refractory Ph+ALL, and other hematologic malignancies. Clinical Study Report CAMN107A2101E2. 16 Oct 09 [70] (dados em arquivo)

7. Study 2101E1 (Study 2101 AP CSR with 24 month update). Study 2101 (Phase II component, imatinib-resistant/intolerant CML-accelerated phase): A Phase IA/II, multicenter, dose-escalation study of oral AMN107 on a continuous daily dosing schedule in adult patients with Gleevec® (imatinib)-resistant/intolerant CML in chronic or accelerated phase or blast crisis, relapsed/refractory Ph+ALL, and other hematologic malignancies. Clinical Study Report CAMN107A2101E1. 04 Nov 09 [71] (dados em arquivo)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos – inibidor da proteína tirosinoquinase. Código ATC: L01XE08.

Propriedades farmacodinâmicas

Tasigna® é um potente e seletivo inibidor da atividade –tirosinoquinase-ABL da oncoproteína BCR-ABL em linhagens celulares e principalmente em células leucêmicas cromossomo Philadelphia positivo. O medicamento se liga fortemente ao sítio de ligação do ATP de tal forma que se torna um potente inibidor do tipo selvagem da BCR-ABL e mantém atividade contra 32 das 33 formas mutantes da BCR-ABL resistentes ao imatinibe. Como consequência de sua atividade bioquímica, o nilotinibe inibe seletivamente a proliferação e induz a apoptose em linhagens celulares e, principalmente, em células leucêmicas cromossomo Philadelphia positivo de pacientes com LMC. Em modelos murinos de LMC, em monoterapia com administração oral, nilotinibe reduz a carga tumoral e prolonga a sobrevida.

Tasigna® tem pouco ou nenhum efeito sobre a maioria das outras proteínas-quinase avaliadas, incluindo SRC, com exceção dos seguintes receptores de quinase: PDGF, KIT, CSF-1R, DDR e efrina, os quais são inibidos nas concentrações médias atingidas após administração oral nas doses terapêuticas recomendadas para o tratamento da LMC (vide Tabela 4).

Tabela 4 Perfil de quinases do nilotinibe (Fosforilação IC₅₀ nM)

BCR-ABL	PDGFR	KIT
20	69	210

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Os picos de concentração de nilotinibe são alcançados 3 horas após a administração oral. A absorção de nilotinibe após administração oral foi aproximadamente de 30%. A biodisponibilidade absoluta de nilotinibe não foi determinada. Em comparação com uma solução oral (pH de 1,2 a 1,3), a biodisponibilidade relativa das cápsulas de nilotinibe é aproximadamente 50%. Em voluntários sadios, a C_{máx} e a área sob a curva (AUC) da concentração x tempo do nilotinibe aumentam em 112% e 82%, respectivamente, quando Tasigna® é administrado com alimento comparado com jejum. A administração de Tasigna® 30 minutos ou 2 horas após a refeição aumenta a biodisponibilidade de nilotinibe para 29% ou 15%, respectivamente (vide “Posologia e Modo de usar”, “Advertências e Precauções” e “Interações Medicamentosas”). A absorção de nilotinibe (biodisponibilidade relativa) pode ser reduzida em aproximadamente 48% e 22% em pacientes com gastrectomia total e parcial, respectivamente.

Distribuição

A razão sangue/plasma do nilotinibe é 0,68. A ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 98% com base em estudos *in vitro*.

Biotransformação/metabolismo

As principais vias metabólicas identificadas em indivíduos sadios são a oxidação e a hidroxilação. O principal componente sérico circulante foi o nilotinibe. Nenhum dos metabólitos contribuiu significantemente para a atividade farmacológica do nilotinibe.

Eliminação

Após uma dose única de nilotinibe radiomarcado em indivíduos sadios, mais de 90% da dose foi eliminada dentro de 7 dias, principalmente nas fezes. A droga-mãe respondeu por 69% da dose.

A aparente meia-vida de eliminação estimada da farmacocinética de doses múltiplas, em doses diárias, foi de aproximadamente 17 horas. A variabilidade farmacocinética do nilotinibe interpaciente foi considerada de moderada à alta (CV%: 33% a 43%).

Linearidade/não-linearidade

A exposição de nilotinibe no estado de equilíbrio foi dose-dependente, com aumentos menos proporcionais à dose na exposição sistêmica com doses maiores de 400 mg, administradas uma vez ao dia. A exposição sistêmica diária de 400mg de nilotinibe, duas vezes ao dia, foi 35% maior no estado de equilíbrio do que com a administração de 800 mg uma vez ao dia.

Não houve aumento relevante na exposição ao nilotinibe quando a dose foi aumentada de 400 mg duas vezes ao dia para 600 mg duas vezes ao dia.

As condições de estado de equilíbrio foram essencialmente alcançadas até o oitavo dia. Um aumento na exposição sistêmica do nilotinibe, entre a primeira dose e o estado de equilíbrio, foi de aproximadamente 2 vezes para uma dose diária de 400mg uma vez ao dia e de 3,8 vezes para uma dose diária de 400mg duas vezes ao dia.

Estudos de biodisponibilidade/bioequivalência

Doses únicas de 400 mg de nilotinibe, administradas usando 2 cápsulas de 200 mg em que o conteúdo de cada cápsula foi disperso em uma colher de sopa de suco de maçã, mostraram ser bioequivalentes em relação a administração única de 2 cápsulas intactas de 200 mg.

Dados de segurança pré-clínica

O nilotinibe foi avaliado quanto à segurança farmacológica, a toxicidade de dose repetida, a genotoxicidade, em estudos de toxicidade reprodutiva, estudos de fototoxicidade e um estudo de carcinogenicidade em ratos.

O nilotinibe não teve efeitos no SNC e nas funções respiratórias. Estudos de segurança cardíaca *in vitro* demonstraram um sinal pré-clínico de prolongamento do intervalo QT. Nenhum efeito foi observado em ECG de cães e macacos tratados até 39 semanas ou em estudos telemétricos especiais em cães.

Estudos de toxicidade de dose repetida em cães, com duração de até 4 semanas, e em macacos *Cynomolgus*, com duração de até 9 meses, revelaram que o fígado é o principal órgão afetado pela toxicidade do nilotinibe. Alterações incluindo aumento de atividade da alanina aminotransferase e da fosfatase alcalina, e achados histopatológicos (principalmente hiperplasia/hipertrofia das células sinusoidais ou nas células de *Kupffer*, hiperplasia do canal da bile e fibrose periportal). Em geral, as alterações clínicas e bioquímicas foram totalmente reversíveis após um período de recuperação de quatro semanas, as alterações histológicas apresentaram apenas reversibilidade parcial. Exposições às menores doses que mostraram efeitos hepáticos foram menores que a exposição em humanos na dose de 800 mg/dia. Foram observadas apenas alterações hepáticas pouco importantes em camundongos ou ratos tratados por até 26 semanas. Em ratos, cães e macacos foram observados aumentos geralmente reversíveis nos níveis de colesterol. No estudo de 2 anos de carcinogenicidade em ratos, o maior órgão afetado para lesões não-neoplásicas foi o útero (dilatação, ectasia vascular, hiperplasia de células endoteliais, inflamação e/ou hiperplasia epitelial).

Estudos de genotoxicidade em sistemas bacterianos *in vitro* e em sistemas de mamíferos *in vitro* e *in vivo* com e sem ativação metabólica, não revelaram nenhuma evidência de um potencial mutagênico para o nilotinibe.

Nenhuma evidência de carcinogenicidade, em um estudo de 2 anos de carcinogenicidade com ratos, sobre a administração de nilotinibe a 5, 15 e 40 mg/kg/dia. Exposições (em termos de AUC) na dose mais elevada foram representadas aproximadamente duas vezes a três vezes a exposição diária humana (baseada na AUC) ao nilotinibe no estado de equilíbrio na dose de 800 mg/dia.

O nilotinibe não induziu teratogenicidade, mas demonstrou embriofetotoxicidade em doses nas quais também apresentou toxicidade materna. Um aumento de abortos pós-implantação foi observado em ambos estudos de fertilidade, tanto no tratamento de machos como de fêmeas, e no estudo de embriotoxicidade com o tratamento de fêmeas. Embriofetalidade e efeitos fetais (principalmente pesos fetais diminuídos, variações viscerais e esqueléticas) em ratos e reabsorção aumentada de fetos e variações esqueléticas em coelhos foram detectadas nos estudos de embriotoxicidade. Fêmeas expostas ao nilotinibe em doses menores ou iguais às observadas em humanos nas doses de 800 mg/dia não apresentaram efeitos adversos.

Em um estudo pré e pós-natal, a administração oral de nilotinibe para ratos fêmeas desde o 6º dia de gestação ao 21º dia ou 22º após o parto, resultou em efeitos maternos (consumo reduzido de alimentos e menores ganhos de peso) e em períodos de gestação mais longos na dose de 60 mg/kg. A dose materna de 60 mg/kg foi associada com peso diminuído do filhote e mudanças em alguns parâmetros físicos de desenvolvimento (o dia médio para desdobramento da orelha, erupção dos dentes e abertura dos olhos foi mais precoce). A dose de 20 mg/kg não apresentou efeitos adversos na fêmea e na cria.

Em um estudo de desenvolvimento juvenil, nilotinibe foi administrado via oral por gavagem a ratos a partir da primeira semana após o parto até a idade adulta (70 dias após o parto) em doses de 2, 6 e 20 mg/kg/dia. Os efeitos foram limitados a dose de 20 mg/kg/dia e consistiram em reduções nos parâmetros de peso e consumo de alimento com recuperação após o fim da administração. A dose de 6 mg/kg/dia em ratos jovens não apresentou efeitos adversos. Em geral, o perfil de toxicidade nos ratos jovens foi comparável ao observado em ratos adultos.

O nilotinibe mostrou ter absorção de luz nas frequências UV-A e UV-B, e ser distribuído na pele, apresentando potencial fototóxico *in vitro*. Entretanto, nenhuma fototoxicidade foi observada *in vivo*. Assim sendo, o risco do nilotinibe causar fotossensibilização em pacientes é considerado muito baixo.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Tasigna® é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida ao nilotinibe ou a qualquer excipiente do produto.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Mielossupressão

O tratamento com Tasigna® está frequentemente associado à trombocitopenia, neutropenia e anemia (NCI CTC – National Cancer Institute Common Toxicity Criteria - Graus 3/4). Esta ocorrência é mais frequente em pacientes com LMC após falha ou intolerância ao imatinibe e em particular em pacientes com LMC-FA. Contagem sanguínea completa deve ser realizada a cada duas semanas nos dois primeiros meses e depois, mensalmente, ou quando indicado clinicamente. Mielossupressão foi geralmente reversível e comumente controlada com interrupção temporária do tratamento com Tasigna® ou diminuição da dose (vide “Posologia e Modo de usar”).

Prolongamento do intervalo QT

Dados *in vitro* sugerem que nilotinibe tem o potencial de prolongar a repolarização ventricular cardíaca (intervalo QT).

No estudo de fase II com pacientes com LMC após falha ou intolerância ao imatinibe em fase crônica e acelerada, tratados com nilotinibe 400 mg duas vezes ao dia, a mudança do tempo médio do intervalo QTcF, a partir do nível basal, no estado de equilíbrio foi 5 e 8 msec, respectivamente. QTcF de > 500 msec foi observado em 4 pacientes (< 1 % destes pacientes).

Em estudos com voluntários sadios com exposições que foram comparáveis às exposições observadas em pacientes, a mudança no tempo médio do QTcF com placebo a partir do nível basal foi 7 msec ($IC \pm 4$ msec). Nenhum indivíduo teve QTcF > 450 msec. Além disso, nenhuma arritmia clinicamente relevante foi observada durante a condução dos estudos clínicos. Em particular, nenhum episódio de *torsade de pointes* (transitórios ou mantidos) foi observado.

O prolongamento clinicamente significativo do intervalo QT pode ocorrer quando Tasigna® é tomado inapropriadamente com alimento e/ou inibidores fortes de CYP3A4 e/ou produtos medicinais com conhecido potencial de prolongar o intervalo QT, portanto, a administração concomitante deve ser evitada (vide “Interações Medicamentosas – Interação com alimentos”).

A presença de hipocalêmia e hipomagnesemia pode colocar os pacientes em risco de desenvolver prolongamento do intervalo QT (vide “Posologia e Modo de usar”).

Tasigna® deve ser utilizado com cautela em pacientes que têm, ou com risco significativo de desenvolver, o prolongamento do intervalo QTc, tais como:

- síndrome do QT longo;
- doenças cardíacas não controladas ou significativas, incluindo infarto recente do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, angina instável, ou bradicardia clinicamente significativa.

Morte súbita

Nos estudos clínicos, casos incomuns (0,1 a 1%) de morte súbita foram relatados em pacientes com LMC, resistentes ou intolerantes ao imatinibe, recebendo Tasigna® com um histórico médico anterior de doença cardíaca ou fatores de risco cardíaco significativos. Comorbidades em adição à malignidade subjacente também estavam frequentemente presentes, bem como medicações concomitantes. Anomalias de repolarização ventricular podem ter sido fatores de contribuição. Com base na exposição de pós-lançamento em pacientes/ano, a taxa de mortes súbitas como relatos espontâneos é de 0,02% por paciente ao ano. .

Eventos Cardiovasculares

Em estudos clínicos, com um tempo médio de tratamento de 60,5 meses , eventos cardiovasculares de grau 3/4 incluíram, doença arterial oclusiva periférica (1,1% com 400 mg duas vezes por dia), doença isquêmica cardíaca (6,1%, com 400 mg duas vezes por dia) e eventos isquêmicos cerebrovasculares (2,2% com 400 mg duas vezes por dia). Se ocorrerem sinais ou sintomas agudos de eventos cardiovasculares, aconselhar os pacientes a procurar atendimento médico imediato. O estado cardiovascular dos pacientes deve ser avaliado e os fatores de risco cardiovasculares devem ser monitorados e gerenciados ativamente durante o tratamento com Tasigna® de acordo com as diretrizes padrão.

Retenção de líquidos

Formas graves de retenção de líquidos, tais como derrame pleural, edema pulmonar e derrame pericárdico foram observados pouco frequentemente (0,1 a 1%) em um estudo de Fase III de pacientes recém-diagnosticados com LMC. Eventos similares foram observados em relatórios pós-comercialização. O rápido ganho de peso inesperado deve ser cuidadosamente investigado. Se sinais de retenção grave de líquidos aparecerem durante o tratamento com nilotinibe, a etiologia deve ser avaliada e os doentes tratados em conformidade (vide “Posologia e Modo de usar”).

Testes laboratoriais e monitoramento

Lipídio sanguíneo

Em estudo de Fase III 1,1% dos pacientes tratados com 400 mg de nilotinibe duas vezes por dia apresentaram elevação de colesterol sanguíneo Grau 3/4: Recomenda-se que o perfil lipídico seja avaliado antes de se iniciar o tratamento com Tasigna® e e avaliado no 3º e 6º mês após o início da terapia e pelo menos anualmente durante a terapia crônica (vide “Posologia e Modo de usar”). Se for necessário o uso de um inibidor da HMG CoA redutase (agente redutor de lipídio), consulte a seção “Interações Medicamentosas” antes de iniciar o tratamento, tendo em vista que certos inibidores da HMG CoA redutase são metabolizados pela via CYP3A4.

Glicose sanguínea

Em estudo de Fase III, 6,9% dos pacientes tratados com 400 mg de nilotinibe duas vezes por dia apresentaram aumento de glicemia grau 3/4; Recomenda-se que o nível de glicose seja avaliado antes do início do tratamento com Tasigna® e monitorado durante o tratamento conforme clinicamente indicado (vide “Posologia e Modo de usar”). Se os resultados indicarem necessidade de terapia, o médico deverá seguir tratamento conforme prática clínica.

Interações

A administração de Tasigna® com agentes que são fortes inibidores da CYP3A4 e medicamentos que podem prolongar o intervalo QT tais como antiarrítmicos deve ser evitada (vide “Posologia e Modo de usar” e “Interações Medicamentosas”). Se o tratamento com qualquer um desses agentes for requerido, recomenda-se, se possível, que a

terapia com Tasigna® seja interrompida (vide “Interações Medicamentosas”). Se a interrupção temporária do tratamento com Tasigna® não for possível, indica-se o monitoramento cuidadoso do indivíduo quanto ao prolongamento do intervalo QT (vide “Posologia e Modo de usar”, “Interações Medicamentosas” e “Propriedades farmacocinéticas”). O uso concomitante de Tasigna® com produtos medicinais que são induidores potentes de CYP3A4 parece reduzir a exposição ao nilotinibe a uma extensão clinicamente relevante. Portanto, em pacientes recebendo Tasigna®, o uso concomitante de agentes terapêuticos alternativos com menor potencial para indução de CYP3A4 deve ser selecionado (vide “Interações Medicamentosas”).

Interação com alimentos

A biodisponibilidade do nilotinibe é aumentada pelos alimentos. Tasigna® não deve ser tomado junto com alimentos (vide “Posologia e Modo de usar”, “Interações Medicamentosas”) e deve ser ingerido duas horas após a refeição. Nenhum alimento deve ser consumido por pelo menos uma hora após a ingestão da dose.

Suco de *grapefruit* e outros alimentos que sejam conhecidos como inibidores da CYP3A4 devem ser evitados em qualquer momento.

Insuficiência hepática

A insuficiência hepática tem um efeito modesto na farmacocinética de nilotinibe. A administração de uma dose única de nilotinibe resultou em aumentos na AUC de 35%, 35% e 19% em pacientes com insuficiência hepática leve, moderada e grave respectivamente, comparado ao grupo controle de indivíduos com função hepática normal. A C_{máx} prevista no estado de equilíbrio de nilotinibe mostrou aumentos de 29%, 18% e 22%, respectivamente. Os estudos clínicos excluíram pacientes com ALT e/ou AST > 2,5 (ou > 5, se relacionada à doença) vezes o limite superior da normalidade e/ou bilirrubina total > 1,5 vezes o limite superior da normalidade. O metabolismo do nilotinibe é principalmente hepático. Recomenda-se cautela em pacientes com insuficiência hepática (vide “Posologia e Modo de usar - Recomendações de monitoramento”).

Lipase sérica

Foi observada elevação na lipase sérica. Recomenda-se cautela em pacientes com história prévia de pancreatite. Caso as elevações de lipase sejam acompanhadas por sintomas abdominais, a dose deve ser interrompida e um diagnóstico apropriado deve ser considerado para excluir a pancreatite. (vide “Posologia e Modo de usar”).

Gastrectomia total

A biodisponibilidade de nilotinibe pode ser reduzida em pacientes com gastrectomia total (vide “Propriedades farmacocinéticas”). Deve-se considerar acompanhamento mais frequente destes pacientes.

Síndrome de Lise Tumoral

Casos de Síndrome de Lise Tumoral (SLT) foram relatados em pacientes tratados com Tasigna®. Para as recomendações de monitoramento vide “Posologia e Modo de usar”.

Lactose

Como as cápsulas contêm lactose, Tasigna® não é recomendado para pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência grave de lactase, deficiência ou má absorção de glucose-galactose.

Mulheres com potencial de engravidar, gravidez, amamentação e fertilidade

Mulheres com potencial de engravidar

Mulheres com potencial de engravidar devem ser aconselhadas a utilizar um método contraceptivo altamente eficaz enquanto estiverem recebendo Tasigna® e por até duas semanas após o término do tratamento.

Gravidez

Não há dados adequados sobre o uso de Tasigna® em mulheres grávidas. Estudos em animais não mostraram teratogenicidade, mas embriofetotoxicidade foi observada em doses que também apresentaram toxicidade materna (vide “Dados de segurança pré-clínica”). Tasigna® não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que seja necessário. Se for utilizado durante a gravidez, a paciente deve ser informada sobre os riscos potenciais para o feto. Tasigna® enquadra-se na categoria D de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Amamentação

Não é conhecido se o nilotinibe é excretado no leite humano. Estudos em animais demonstram que o nilotinibe é excretado no leite. As mulheres não devem amamentar enquanto estiverem tomando Tasigna®, pois um risco para o recém-nascido não pode ser excluído.

Fertilidade

O efeito do nilotinibe sobre a fertilidade masculina e feminina não é conhecido. De acordo com estudos realizados em animais, nenhum efeito foi observado na contagem/motilidade dos espermatozoides e na fertilidade em ratos machos e fêmeas até a dose mais alta testada de aproximadamente 5 vezes maior do que a dosagem recomendada para humanos (vide “Dados de segurança pré-clínica”).

Efeitos na habilidade de dirigir e utilizar máquinas

Nenhum estudo sobre os efeitos do nilotinibe na habilidade de dirigir e operar máquinas foi realizado. Pacientes que sentirem tontura, distúrbio visual ou outras reações adversas com um impacto potencial na habilidade de dirigir ou de operar máquinas com segurança, não devem realizar estas atividades enquanto persistam as reações adversas (vide “Reações adversas”).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O nilotinibe é metabolizado principalmente pelo fígado e também é um substrato para a bomba de efluxo multimedicamentoso da P-glicoproteína (Pgp). Portanto, a absorção e a subsequente eliminação do nilotinibe absorvido via sistêmica podem ser influenciadas por medicamentos que afetam a CYP3A4 e/ou a Pgp.

Medicamentos que podem aumentar as concentrações plasmáticas de nilotinibe

Em um estudo de Fase I de nilotinibe administrado em combinação com imatinibe (um substrato e moderador de Pgp e CYP3A4), ambos os medicamentos tiveram um efeito inibitório leve na CYP3A4 e/ou Pgp. Quando os dois medicamentos foram administrados concomitantemente, a AUC de imatinibe foi aumentada em 18% a 39%, e a AUC de nilotinibe foi aumentada em 18% a 40%.

A biodisponibilidade do nilotinibe em indivíduos sadios foi aumentada em 3 vezes quando coadministrado com um forte inibidor da CYP3A4, o cetoconazol. Portanto, o tratamento concomitante com fortes inibidores da CYP3A4 deve ser evitado (incluindo, mas não limitado a cetoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, claritromicina, e telitromicina) (vide “Posologia e Modo de usar”, “Advertências e Precauções - Prolongamento do intervalo QT”).

Medicações concomitantes alternativas, com nenhuma ou com uma mínima inibição da CYP3A4, devem ser consideradas.

Medicamentos que podem diminuir as concentrações plasmáticas de nilotinibe

Em voluntários sadios recebendo um induutor de CYP3A4, a rifampicina, na dose de 600 mg por dia por 12 dias, a exposição sistêmica (AUC) ao nilotinibe foi diminuída aproximadamente em 80%.

Indutores de atividade da CYP3A4 podem aumentar o metabolismo do nilotinibe e, com isso, diminuir as concentrações plasmáticas de nilotinibe. A administração concomitante de medicamentos que induzem a CYP3A4 (por ex.: fenitoína, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, e erva de São João) pode reduzir a exposição ao nilotinibe. Em pacientes para os quais indutores da CYP3A4 são indicados, agentes alternativos com um menor potencial de indução da enzima devem ser considerados.

O nilotinibe tem uma solubilidade pH dependente, com solubilidade mais baixa em pH mais alto. Em indivíduos sadios recebendo 40 mg de esomeprazol uma vez ao dia por 5 dias, o pH gástrico foi aumentado notavelmente, mas a absorção de nilotinibe foi diminuída modestamente (diminuição de 27% na $C_{\text{máx}}$ e 34% na $AUC_{0-\infty}$). Tasigna® pode ser usado concomitantemente com esomeprazol ou outros inibidores da bomba de próton, se necessário.

Em estudo realizado com indivíduos saudáveis, não foi observada mudança significativa na farmacocinética de nilotinibe após administração de dose única de 400 mg de Tasigna® administrada 10 horas após e 2 horas antes de famotidina. Portanto, quando é necessária a administração simultânea de um bloqueador H2, este deve ser administrado aproximadamente 10 horas antes e cerca de 2 horas após a dose de Tasigna®.

No mesmo estudo acima, administração de antiácidos (hidróxido de alumínio/ hidróxido de magnésio/simeticona) 2 horas antes ou após uma dose única de 400 mg de Tasigna® não alterou a farmacocinética de nilotinibe. Portanto, se necessário, um antiácido pode ser administrado cerca de 2 horas antes ou 2 horas após a dose de Tasigna®.

Medicamentos cuja concentração sistêmica pode ser alterada pelo nilotinibe

O nilotinibe é identificado como um inibidor competitivo da CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 e da UGT1A1, com o valor de Ki sendo mais baixo para CYP2C9 ($Ki = 0,13 \text{ microM}$).

Em pacientes com LMC, a administração de 400 mg de nilotinibe duas vezes por dia durante 12 dias aumentou a exposição sistêmica do midazolam administrado por via oral (substrato da CYP3A4) em 2,6 vezes. O nilotinibe é um inibidor moderado da CYP3A4. Como resultado, a exposição sistêmica de outros medicamentos metabolizados principalmente pela CYP3A4 (por exemplo, certos inibidores da HMG-CoA redutase) pode ser aumentada quando coadministrados com nilotinibe. O monitoramento e o ajuste de dose adequada podem ser necessários para as drogas que são substratos da CYP3A4 e que possuem um índice terapêutico estreito (incluindo, mas não se limitando a

alfentanil, ciclosporina, di-hidroergotamina, ergotamina, fentanil, sirolimo e tacrolimo), quando coadministradas com nilotinibe.

Em indivíduos saudáveis, nas concentrações clinicamente relevantes de nilotinibe, a farmacocinética ou farmacodinâmica da varfarina, um substrato sensível da CYP2C9, não foi alterada. Tasigna® pode ser usado concomitantemente com varfarina sem aumentar o efeito anticoagulante.

Medicamentos antiarrítmicos e outras drogas que podem prolongar o intervalo QT

O uso concomitante de medicamentos antiarrítmicos (incluindo, mas não limitado à amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina, e sotalol) e outras drogas que podem prolongar o intervalo QT (incluindo, mas não limitado à cloroquina, halofantrina, claritromicina, haloperidol, metadona, moxifloxacino, bepridil e pimozida) deve ser evitado (vide “Advertências e Precauções”).

Interações com alimentos

A absorção e a biodisponibilidade de nilotinibe são aumentadas quando administrado com alimentos, resultando em concentração sérica mais alta (vide “Posologia e Modo de usar”, “Advertências e Precauções” e “Propriedades farmacocinéticas”).

Suco de *grapefruit* e outros alimentos conhecidos por inibir a CYP3A4 devem ser evitados a qualquer momento.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C), e depois de aberto mantido na embalagem original. O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico

Cápsulas gelatinosas duras de 200 mg: amarelo claro com impressão em vermelho (“NVR/TKI”).

Características organolépticas

Cápsula opaca, amarelo claro, com marca axial, contendo pó esbranquiçado a amarelado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Tasigna® está disponível na dosagem de 200 mg.

O tratamento com Tasigna® deve ser iniciado por um médico experiente no tratamento de pacientes com LMC.

Caso seja clinicamente indicado, Tasigna® pode ser administrado em combinação com fatores de crescimento hematopoietico, tais como, eritropoietina ou fator estimulante de crescimento de granulócitos (G-CSF). Conforme clinicamente indicado, Tasigna® pode ser administrado com hidroxiureia ou anagrelida.

O monitoramento de resposta à terapia de Tasigna® em pacientes com LMC Ph+ deve ser realizado tanto no tratamento de rotina como na mudança de tratamento, para identificar resposta sub-ótima, perda de resposta a terapia, baixa adesão do paciente, ou possível interação medicamentosa. Os resultados de monitoramento devem orientar a condução adequada do tratamento aos pacientes com LMC Ph⁺.

População alvo geral

Posologia em pacientes com leucemia mieloide crônica (LMC) cromossomo Philadelphia positivo após resistência ou intolerância a pelo menos uma terapia prévia, incluindo imatinibe

A dose recomendada de Tasigna® é de 400 mg duas vezes ao dia (vide “Propriedades farmacocinéticas”). O tratamento deverá prosseguir enquanto o paciente continuar a ser beneficiado.

Recomendações de monitoramento e ajustes de dose

O ECG é recomendado antes do início da terapia com Tasigna® e deve ser repetido após 7 dias e conforme clinicamente indicado. Hipocalêmia ou hipomagnesemia devem ser corrigidas antes da administração de Tasigna® e os níveis sanguíneos de potássio e magnésio devem ser monitorados periodicamente durante a terapia, particularmente em pacientes com risco para anormalidades eletrolíticas (vide “Advertências e Precauções”).

Foram relatados com o tratamento com Tasigna® aumento nos níveis de colesterol sérico (vide “Advertências e Precauções”). O perfil lipídico deve ser verificado antes de iniciar o tratamento com Tasigna® e, avaliado em 3 e 6 meses após o início do tratamento, e pelo menos anualmente durante o tratamento crônico.

Foram relatados aumentos na glicose sanguínea na terapia com Tasigna® (vide “Advertências e Precauções”). A glicose sanguínea deve ser avaliada antes do início do tratamento com Tasigna® e durante o tratamento, conforme clinicamente indicado.

Devido a possível ocorrência de Síndrome de Lise Tumoral (SLT) são recomendadas, correção de desidratação clinicamente significante e tratamento dos níveis elevados de ácido úrico, antes do início da terapia com Tasigna® (vide “Reações Adversas”).

Tasigna® pode ser interrompido temporariamente e/ou sua dose pode ser reduzida em decorrência de toxicidades hematológicas (neutropenia, trombocitopenia) que não estejam relacionadas à leucemia subjacente (vide Tabela 5).

Tabela 5 Ajustes de dose em decorrência de neutropenia e trombocitopenia

LCM em fase crônica após falha ou intolerância na dosagem de 400 mg duas vezes ao dia	CAN* < 1 x 10 ⁹ /L e/ou contagem de plaquetas < 50 x 10 ⁹ /L	<ol style="list-style-type: none"> 1. Suspender Tasigna®, e monitorar as contagens sanguíneas. 2. Retomar o tratamento dentro de duas semanas com a dose inicial se CAN > 1 x 10⁹/L e/ou plaquetas > 50 x 10⁹/L. 3. Se a contagem sanguínea permanecer baixa, pode ser necessária a redução da dose para 400 mg uma vez ao dia.
LMC em fase acelerada após falha ou intolerância na dose de 400 mg duas vezes ao dia	CAN* < 0,5 x 10 ⁹ /L e/ou contagem de plaquetas < 10 x 10 ⁹ /L	<ol style="list-style-type: none"> 1. Suspender Tasigna®, e monitorar as contagens sanguíneas. 2. Retomar o tratamento dentro de duas semanas com a dose inicial se CAN > 1,0 x 10⁹/L e/ou plaquetas > 20 x 10⁹/L. 3. Se a contagem sanguínea permanecer baixa, pode ser necessária a redução da dose para 400 mg uma vez ao dia.

* CAN = contagem absoluta de neutrófilos

Se ocorrer toxicidade não-hematológica, moderada ou grave, clinicamente significante, o tratamento deve ser interrompido e poderá ser retomado com a dose de 400 mg uma vez ao dia, desde que a toxicidade esteja resolvida. Se clinicamente apropriado, o re-escalonamento da dose para 400 mg (LMC Ph+-FC e LMC-FA após falha ou intolerância) duas vezes ao dia deve ser considerado.

Elevações de lipase: para elevações de lipase de Graus 3 e 4, as doses devem ser reduzidas para 400 mg uma vez ao dia ou interrompidas. Os níveis de lipase devem ser testados mensalmente, ou quando clinicamente indicado (vide “Reações adversas”).

Elevações de bilirrubina e transaminases hepáticas: para elevações de bilirrubina ou transaminases hepáticas de Graus 3 e 4, as doses devem ser reduzidas para 400 mg uma vez ao dia ou interrompidas. Os níveis de bilirrubina e de transaminases hepáticas devem ser testados mensalmente ou quando clinicamente indicado (vide “Reações adversas”).

População especial

População pediátrica

Dados de segurança e eficácia em crianças e adolescentes abaixo de 18 anos de idade não foram estabelecidos.

Idosos (≥ 65 anos de idade)

Aproximadamente 30% dos pacientes nos estudos clínicos FC e LMC-FA (após falha ou intolerância) tinham 65 anos de idade ou mais. Não foram observadas grandes diferenças na segurança e eficácia em pacientes com idade ≥ 65 anos, comparados com pacientes adultos de 18 a 65 anos de idade.

Pacientes com insuficiência renal

Não foram realizados estudos clínicos envolvendo pacientes com insuficiência na função renal. Os estudos clínicos excluíram pacientes com concentração de creatinina sérica > 1,5 vezes o limite superior da normalidade.

Como o nilotinibe e seus metabólitos não são excretados por via renal, não é esperada uma diminuição no *clearance* (depuração) corpóreo total em pacientes com insuficiência renal.

Pacientes com insuficiência hepática

A insuficiência hepática tem um efeito modesto na farmacocinética do nilotinibe. O ajuste de dose não é considerado necessário em pacientes com insuficiência hepática, mas estes devem ser tratados com cautela (vide “Advertências e Precauções”).

Distúrbios cardíacos

Nos estudos clínicos, foram excluídos pacientes com doenças cardíacas não controladas ou significantes, incluindo infarto recente do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, angina instável, ou bradicardia clinicamente significantes.

Deve-se ter cuidado com pacientes com insuficiência cardíaca clinicamente relevante (vide “Advertências e Precauções”).

Modo de usar

Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.

Tasigna® deve ser tomado duas vezes ao dia, em intervalos de 12 horas, aproximadamente, e não deve ser ingerido com alimentos. As cápsulas devem ser ingeridas inteiras com água. Nenhum alimento deve ser consumido por, pelo menos, duas horas antes da dose ser ingerida e nenhum alimento deve ser consumido por, pelo menos, uma hora após a ingestão da dose (vide “Advertências e Precauções” e “Interações Medicamentosas”).

Para pacientes com dificuldade de deglutição, o conteúdo da cada cápsula deve ser disperso em uma colher de sopa de suco de maçã e deve ser ingerido imediatamente. Não mais do que uma colher de sopa de suco de maçã e nenhum outro alimento deve ser usado (vide “Posologia e Modo de usar” e “Propriedades farmacocinéticas”).

Se o paciente esquecer de tomar uma dose, ele não deve tomar uma dose adicional, mas deve tomar a próxima dose como de costume.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança do nilotinibe é baseado em dados de pacientes em um estudo com pacientes com LMC Ph+-FC e LMC-FA resistentes e intolerantes, que serviu de base para a indicação listada.

LMC Ph+-FC e LMC-FA após falha ou intolerância

Os dados descritos abaixo refletem a exposição ao Tasigna® em 458 pacientes com LMC-FC Ph+ (n=321) e LMC-FA Ph+ (n=137) após falha ou intolerância a pelo menos uma terapia prévia, incluindo imatinibe em um estudo multicêntrico aberto tratado com a dose recomendada de 400 mg duas vezes ao dia.

As reações adversas não-hematológicas relacionadas ao medicamento relatadas como muito comuns ($\geq 10\%$ nas populações de pacientes com LMC-FC e LMC-FA) foram: rash (erupção cutânea), prurido, náusea, fadiga, dor de cabeça, constipação, diarreia, vômito e mialgia. A maioria destas reações adversas foi de gravidade leve a moderada. Alopécia, espasmos musculares, diminuição de apetite, artralgia, dor óssea, dor abdominal, edema periférico e astenia foram menos frequentemente observados ($< 10\%$ e $\geq 5\%$) e tiveram gravidade leve a moderada (Grau 1 ou 2).

Derrames pleurais e pericárdicos, assim como, complicações devido à retenção de líquidos ocorreram em $< 1\%$ dos pacientes que receberam Tasigna®. Falha cardíaca foi observada em $< 1\%$ dos pacientes. Hemorragias gastrointestinais e de SNC foram relatadas em 1% e $< 1\%$ dos pacientes, respectivamente.

QTcF excedendo 500 msec foi observado nesse estudo em 4 pacientes (<1%). Nenhum episódio de *Torsade de Pointes* (transitório ou mantido) foi observado.

Reações adversas hematológicas incluem mielossupressão: trombocitopenia (31%), neutropenia (17%) e anemia (14%). Vide Tabela 11 - Reações adversas de Graus 3/4 – Alterações laboratoriais.

A descontinuação devido a reações adversas relacionadas à droga foi observada em 16% dos pacientes em FC e 10% dos pacientes em FA.

Reações adversas mais frequentemente relatadas

As reações adversas não-hematológicas (excluindo alterações laboratoriais), que foram relatadas em pelo menos 5% dos pacientes, em qualquer dos estudos clínicos com Tasigna®, estão apresentadas na Tabela 6. As reações adversas estão classificadas por ordem de frequência, a mais frequente primeiro. Dentro de cada grupo de frequência de reações

adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Adicionalmente, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa está baseada usando a seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$) ou comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). A frequência é baseada num valor mais alto para qualquer grupo de Tasigna® nos dois estudos, utilizando uma precisão decimal para porcentagens.

Tabela 6 - Reações adversas Não-Hematológicas mais frequentemente relatadas ($\geq 5\%$ do total de pacientes com Tasigna®)

			LMC Ph+-FC e LMC-FA após falha ou intolerância Análise de 24 meses			
Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Reação adversa	Todos os Graus (%)	Graus 3 e 4 (%)	LMC-FC Graus 3 e 4 (%)	LMC-FA Graus 3 e 4 (%)
			Tasigna 400 mg 2 x ao dia	Tasigna 400 mg 2 x ao dia	Tasigna 400 mg 2 x ao dia	Tasigna 400 mg 2 x ao dia
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	Comum	Diminuição do apetite ¹	8	<1	<1	0
Distúrbios do sistema nervoso	Muito comum	Dor de cabeça	15	1	2	< 1
Distúrbios gastrintestinais	Muito comum	Náusea	20	< 1	< 1	< 1
	Muito comum	Constipação	12	<1	<1	0
	Muito comum	Diarreia	11	2	2	< 1
	Muito Comum	Vômito	10	< 1	< 1	0
	Muito Comum	Dor no abdome superior	5	< 1	< 1	0
	Comum	Dor abdominal	6	< 1	< 1	< 1
	Comum	Dispepsia	3	0	0	0
Alterações da pele e do tecido subcutâneo	Muito comum	Rash (erupção cutânea)	28	1	2	0
	Muito comum	Prurido	24	< 1	< 1	0
	Muito comum	Alopecia	9	0	0	0
	Muito Comum	Pele seca	5	0	0	0
	Comum	Eritema	5	<1	<1	0
Distúrbios músculo-esqueléticos e do tecido conjuntivo	Muito comum	Mialgia	10	< 1	< 1	< 1
	Muito Comum	Artralgia	7	< 1	1	0
	Comum	Câibras musculares	8	<1	<1	0
	Comum	Dor nos ossos	6	< 1	< 1	0
	Comum	Dor nas extremidades	5	≤ 1	≤ 1	≤ 1
Distúrbios do estado geral e reações locais ao tratamento	Muito comum	Fadiga	17	1	1	< 1
	Comum	Astenia	6	0	0	0
	Comum	Edema periférico	6	0	0	0

¹ Inclui também o termo anorexia

As porcentagens são arredondadas para um número inteiro para apresentação nesta tabela. No entanto, as porcentagens com uma casa decimal são usadas para identificar o termo com uma frequência de pelo menos 5% e para classificar os termos de acordo com as categorias de frequência.

Adicionalmente, o estudo 2109, um estudo fase 3, aberto, multicêntrico, internacional, cujo objetivo primário foi o de confirmar o perfil de segurança do nilotinibe numa população maior de pacientes está relatado abaixo. O estudo 2109 envolveu pacientes adultos com LMC em fase crônica, fase acelerada e crise blástica, resistentes ou intolerantes ao imatínilbe.

As medianas de duração de exposição ao nilotinibe foram de 184 dias para fase crônica, 17 dias para fase acelerada e 62 dias para pacientes em crise blástica. A dose mediana recebida foi de 792 mg, 787 mg e 783 mg diários respectivamente. A redução de dose do nilotinibe devido a eventos adversos ocorreu em 20% dos pacientes em fase crônica e em 22% dos pacientes em fase acelerada e em crise blástica. Entretanto a descontinuação do tratamento devido a eventos adversos foi observada em apenas 12% dos pacientes em fase crônica e em 13% e 11% dos pacientes em fase acelerada e crise blástica, respectivamente.

A tabela 7 descreve os eventos adversos não-hematológicos mais frequentemente observados neste estudo.

Tabela 7

Evento adverso %	Fase Crônica, N=1217		Acelerada, N=157		Blástica, N=176	
	Todos os Graus	Graus 3/4	Todos os Graus	Graus 3/4	Todos os Graus	Graus 3/4
Rash	24	3	17	2	18	1
Hiperbilirrubinemia	21	4	19	5	23	6
Dor de cabeça	16	2	11	<1	7	1
Náusea	12	<1	14	0	8	0
Prurido	12	<1	5	0	3	0
TGP elevada	10	2	9	0	7	<1
Lipase elevada	11	6	4	3	3	3
Mialgia	9	<1	5	<1	6	0
Fadiga	8	<1	6	<1	5	0
Vômitos	7	<1	8	<1	6	<1
TGO elevada	6	<1	4	<1	5	0
Diarreia	6	<1	1	0	5	0

QTcF excedendo 500 msec foi observado em menos de 1% dos pacientes (em 3 pacientes com LMC em fase crônica e 1 paciente em fase acelerada e 1 em crise blástica).

A tabela 8 sumariza os eventos adversos hematológicos observados.

Tabela 8

Evento Adverso %	FC N=1217		FA N=157		CB N=176	
	Todos os Graus	Graus 3/4	Todos os Graus	Graus 3/4	Todos os Graus	Graus 3/4
	9	3	17	12	16	10
Anemia	9	3	17	12	16	10
Neutropenia	13	11	17	15	15	14

Trombocitopenia	23	18	30	25	19	15
-----------------	----	----	----	----	----	----

Dados adicionais dos estudos clínicos

As seguintes reações adversas foram relatadas em pacientes dos estudos clínicos com Tasigna® na dose recomendada com uma frequência menor que 5% (comuns $\geq 1/100$ a < 1/10; incomuns $\geq 1/1000$ a < 1/100); eventos únicos são capturados como de frequência desconhecida. Para anormalidades laboratoriais, eventos muitos comuns ($\geq 1/10$) não incluídos na tabela 6 também são relatados. As reações adversas foram incluídas com base na relevância clínica e classificadas em ordem decrescente de gravidade dentro de cada categoria, a partir da análise de 24 meses do estudo clínico de LMC-FC e LMC-FA Ph+ resistentes ou intolerantes.

Infecções e infestações

Comuns: foliculite, infecção do trato respiratório superior (incluindo faringite, nasofaringite, rinite).

Incomuns: pneumonia, bronquite, infecção do trato urinário, herpes, candidíase (incluindo candidíase oral), gastroenterite.

Frequências desconhecidas: sepse, abcesso subcutâneo, abcesso anal, furúnculo, tinea pedis.

Neoplasma benigno, maligno e inespecífico

Comum: papiloma cutâneo.

Frequências desconhecidas: papiloma oral, paraproteinemia.

Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático

Comuns: leucopenia, eosinofilia, neutropenia febril, pancitopenia, linfopenia.

Frequências desconhecidas: trombocitemia, leucocitose.

Distúrbios do sistema imune

Frequência desconhecida: hipersensibilidade.

Distúrbios endócrinos

Incomuns: hipertireoidismo, hipotireoidismo.

Frequências desconhecidas: hiperparatiroidismo secundário, tireoidite.

Distúrbios do metabolismo e da nutrição

Muito comuns: hipofosfatemia (incluindo diminuição do fósforo sanguíneo).

Comuns: alterações hidroelectrolíticas (incluindo hipomagnesemia, hipercalemia, hipocalcemia, hiponatremia, hipercalcemia, hiperfosfatemia), diabetes *melitus*, hiperglicemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia.

Incomuns: gota, desidratação, aumento do apetite, dislipidemia.

Frequências desconhecidas: hiperuricemia, hipoglicemia.

Distúrbios psiquiátricos

Comuns: depressão, insônia, ansiedade.

Frequências desconhecidas: desorientação, estado de confusão, amnésia, disforia.

Distúrbios do sistema nervoso

Comuns: tontura, neuropatia periférica, hipoestesia, parestesia.

Incomuns: hemorragia intracraniana, acidente vascular cerebral isquêmico, ataque isquêmico transitório, infarto cerebral, enxaqueca, perda de consciência (incluindo síncope), tremores, distúrbios de atenção, hiperestesia.

Frequências desconhecidas: acidente cerebrovascular estenose da artéria basilar, edema cerebral, neurite óptica, letargia, disestesia, síndrome das pernas inquietas.

Distúrbios oculares

Comuns: hemorragia ocular, edema periorbital, prurido nos olhos, conjuntivite, olhos secos (incluindo xeroftalmia).

Incomuns: deficiência visual, visão borrada, redução da acuidade visual, edema das pálpebras, fotopsia, hiperemia (escleral, conjuntiva, ocular), irritação nos olhos, hemorragia conjuntiva.

Frequências desconhecidas: papiledema, diplopia, fotofobia, inchaço nos olhos, blefarite, dor nos olhos, coriorretinopatia, conjuntive alérgica, doença da superfície ocular.

Distúrbios auditivos e labirínticos

Comum: vertigem.

Frequências desconhecidas: deficiência na audição, dor nos ouvidos, *tinnitus*.

Distúrbios cardíacos

Comuns: *angina pectoris*, arritmia (incluindo bloqueio atrioventricular, *flutter* cardíaco, extrassístoles, fibrilação atrial, taquicardia, bradicardia), palpitações, prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma.

Incomuns: insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, derrame pericárdico, doença coronariana, cianose, sopro cardíaco.

Frequências desconhecidas: disfunção ventricular, pericardite, diminuição da fração de ejeção.

Distúrbios vasculares

Comuns: hipertensão, rubor.

Incomuns: crise hipertensiva, doença arterial periférica oclusiva, claudicação intermitente, estenose arterial de membros, hematoma, arterioesclerose.

Frequências desconhecidas: choque hemorrágico, hipotensão, trombose, estenose da artéria periférica.

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais

Comuns: dispneia, dispneia aos esforços, epistaxe, tosse, disfonia.

Incomuns: edema pulmonar, derrame pleural, doença intersticial pulmonar, dor pleural, pleurite, dor faringolaríngea, irritação na garganta.

Frequências desconhecidas: hipertensão pulmonar, chiado no peito, dor orofaríngea.

Distúrbios gastrintestinais

Comuns: pancreatite, desconforto abdominal, distensão abdominal, dispepsia, disgeusia, flatulência.

Incomuns: hemorragia gastrintestinal, melena, úlceras na boca, refluxo gastroesofágico, estomatite, dor esofagiana, boca seca, gastrite, sensibilidade dos dentes.

Frequências desconhecidas: úlcera perfurante gastrintestinal, hemorragia retroperitoneal, hematêmese, úlcera gástrica, esofagite ulcerativa, suboclusão intestinal, enterocolite, hemorroide, hérnia de hiato, hemorragia retal, gengivite.

Distúrbios hepatobiliares

Muito comuns: hiperbilirrubinemia (incluindo bilirrubina sanguínea aumentada).

Comum: função hepática anormal.

Incomuns: hepatotoxicidade, hepatite tóxica, icterícia.

Frequências desconhecidas: colestase, hepatomegalia.

Afecções da pele e dos tecidos subcutâneos

Comuns: suor noturno, eczema, urticária, hiperidrose, contusão, acne, dermatite (incluindo alérgica, esfoliativa e acneiforme).

Incomuns: *rash* (erupção cutânea) exfoliativo, erupção, dor na pele, equimose, edema da face.

Frequências desconhecidas: psoríase, eritema multiforme, eritema nodular, úlceras de pele, síndrome da eritrodisestesia palmo-plantar, petequias, fotossensibilidade, bolhas, cisto dermóide, hiperplasia sebácea, atrofia da pele, descoloração da pele, esfoliação da pele, hiperpigmentação da pele, hipertrofia da pele, hiperqueratose.

Distúrbios músculo-esqueléticos e dos tecidos conjuntivos

Comuns: dor músculo-esquelética no tórax, dor músculo-esquelética, dor nas costas, dor no pescoço, dor nos flancos, fraqueza muscular.

Incomuns: rigidez muscular, edema articular.

Frequência desconhecida: artrite.

Distúrbios renais e urinários

Comum: poliúria.

Incomuns: disúria, urgência para urinar, noctúria.

Frequências desconhecidas: insuficiência renal, hematúria, incontinência urinária, cromatúria.

Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas

Incomuns: dor nas mamas, ginecomastia, disfunção erétil.

Frequência desconhecida: endurecimento da mama, menorragia, inchaço dos mamilos.

Distúrbios do estado geral e reações locais ao tratamento

Comuns: pirexia, dor no peito (incluindo dor no peito não cardíaca), dor, desconforto no peito, mal-estar.

Incomuns: edema de face, edema gravitacional, sintomas de gripe, calafrios, sensação de mudança de temperatura (incluindo sensação de calor, sensação de frio).

Frequência desconhecida: edema localizado.

Investigações

Muito comuns: alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentado, lipase aumentada, colesterol lipoproteico (incluindo de baixa e alta densidade) aumentado, colesterol total aumentado, triglicérides sanguíneos aumentados.

Comuns: hemoglobina reduzida, amilase sanguínea aumentada, gama-glutamiltransferase aumentada, creatina fosfoquinase sanguínea aumentada, fosfatase alcalina sanguínea aumentada, insulina sanguínea aumentada, perda de peso, aumento de peso, , globulinas diminuídas.

Incomuns: lactato desidrogenase sanguínea aumentada, ureia sanguínea aumentada, .

Frequências desconhecidas: troponina aumentada, bilirrubina sanguínea não conjugada aumentada, insulina sanguínea diminuída, insulina e C-peptídeo diminuídos, hormônio paratiroideo sanguíneo aumentado.

Anormalidades laboratoriais

Alterações clinicamente relevantes ou graves nos valores laboratoriais hematológicos ou bioquímicos de rotina estão apresentados na Tabela 9.

Tabela 9
**Reações adversas de Graus 3/4 – Alterações laboratoriais
LMC Ph+-FC e LMC-FA após falha ou intolerância**

	Tasigna LMC-FC 2 x ao dia N = 321 %	Tasigna LMC-FA 2 x ao dia N = 137 %
Parâmetros hematológicos		
Mielossupressão:		
- neutropenia	31	42
- trombocitopenia	30	42
- anemia	11	27
Parâmetros bioquímicos		
- creatinina elevada	1	<1
- lipase elevada	18	18
- SGOT (AST) elevada	3	2
- SGPT (ALT) elevada	4	4
- hipofosfatemia	17	15
- bilirrubina (total) elevada	7	9
- glicose elevada	12	6
- colesterol (total) elevado	*	*
- triglicérides elevados	*	*

Porcentagens com precisão de uma casa decimal são utilizadas e arredondadas para número inteiro para apresentação nesta tabela.

*Parâmetro não coletado

Reações adversas de casos de relatos espontâneos e de literatura (frequência desconhecida)

As seguintes reações adversas foram derivadas de experiência pós-comercialização com Tasigna® via relatos de casos espontâneos, casos de literatura, programas de acesso expandido, e outros estudos clínicos além dos estudos globais de registro.

Como estas reações foram relatadas voluntariamente a partir de um tamanho incerto da população, não é sempre possível ter uma estimativa confiável de sua frequência ou estabelecer uma relação causal a exposição ao nilotinibe. Frequência desconhecida: casos da síndrome da lise tumoral foram relatados em pacientes tratados com Tasigna®.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/cadastro.htm ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Relatos isolados de superdose intencional com nilotinibe foram relatados, em que um número inespecífico das cápsulas de Tasigna® foi ingerido em combinação com álcool e outros medicamentos. Eventos adversos incluíram neutropenia, vômito e sonolência. Não foram relatadas alterações no ECG ou hepatotoxicidade. Como resultado, foi relatada a recuperação.

Na ocorrência de superdose, o paciente deve ser observado e deve receber tratamento de suporte apropriado.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS – 1.0068.1060

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer – CRF-SP 18.150

Importado por:

Novartis Biociências S.A.

Av. Prof. Vicente Rao, 90

São Paulo - SP

CNPJ: 56.994.502/0001-30

Indústria Brasileira

Fabricado por: Novartis Pharma Stein AG, Stein - Suíça
® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



CDS 06.05.14 + 25.07.14

2014-PSB/GLC-0682-s

VPS7

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em xx/xx/xxxx

Histórico de Alteração da Bulas

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bulas				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bulas	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
17/05/2013	0395888/13-4	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bulas – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	NA	VP2	200 MG CAPGEL DURA CT BL AL/AL X 112
30/08/2013	0726789/13-4	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bulas – RDC 60/12	30/08/2013	0726789/13-4	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bulas – RDC 60/12	30/08/2013	<ul style="list-style-type: none"> - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? 	VP3	200 MG CAPGEL DURA CT BL AL/AL X 112
11/02/2014	0106280/14-8	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bulas – RDC 60/12	11/02/2014	0106280/14-8	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bulas – RDC 60/12	11/02/2014	<ul style="list-style-type: none"> - Advertências e Precauções - Interações Medicamentosas - Posologia e Modo de usar 	VPS3	200 MG CAPGEL DURA CT BL AL/AL X 112
							<ul style="list-style-type: none"> - Quando não devo usar este medicamento? - O que devo saber antes de usar este medicamento? 	VP4	200 MG CAPGEL DURA CT BL AL/AL X 112
							<ul style="list-style-type: none"> - Advertências e Precauções - Reações Adversas - Dizeres Legais 	VPS4	200 MG CAPGEL DURA CT BL AL/AL X 112

06/06/2014	0454465/14-0	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bulá – RDC 60/12	06/06/2014	0454465/14-0	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bulá – RDC 60/12	06/06/2014	- O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP5	200 MG CAPGEL DURA CT BL AL/AL X 112
18/06/2014	0497720/14-3	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bulá – RDC 60/12	18/06/2014	0497720/14-3	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão de Local de Embalagem Primária	18/06/2014	Dizeres Legais	VP6	200 MG CAPGEL DURA CT BL AL PLAS INC X 112
28/10/2014	NA	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bulá – RDC 60/12	28/10/2014	NA	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bulá – RDC 60/12	28/10/2014	- Composição - Para que este medicamento é indicado? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP7	200 MG CAPGEL DURA CT BL AL PLAS INC X 112
							- Composição - Advertências e Precauções - Posologia e Modo de Usar - Reações Adversas	VPS7	200 MG CAPGEL DURA CT BL AL PLAS INC X 112