

TASIGNA®
nilotinibe**Forma farmacêutica, via de administração e apresentação**

Cápsulas – via oral.

Embalagem com 112 cápsulas de 200 mg.

USO ADULTO**Composição**

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

Excipientes: lactose monoidratada, crospovidona, poloxaleno 188, dióxido de silício, estearato de magnésio. *Componentes da cápsula:* gelatina, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE**Como este medicamento funciona?**

Em pacientes com leucemia mieloide crônica (LMC), uma alteração no DNA (material genético) desencadeia um sinal que faz com que o corpo produza glóbulos brancos anormais (células leucêmicas). Tasigna bloqueia este sinal e, então, interrompe a produção destas células.

Por que este medicamento foi indicado?

Tasigna é indicado para tratar um tipo de leucemia chamada leucemia mieloide crônica cromossomo *Philadelphia* positivo (LMC Ph-positivo). A LMC é um câncer no sangue que faz com que o corpo produza muitas células leucêmicas.

Tasigna é indicado para tratar pacientes com LMC que não obtiveram benefícios com o tratamento prévio com imatinibe (Glivec). É utilizado, também, em pacientes que tiveram reações adversas sérias com o imatinibe e não podem continuar a tomá-lo.

Quando não devo usar este medicamento?**Contraindicações**

Tasigna é contraindicado em pacientes com alergia ao nilotinibe ou a qualquer outro ingrediente do Tasigna. Neste caso, avise seu médico antes de iniciar o tratamento com Tasigna.

Se você achar que pode ser alérgico, avise seu médico antes de iniciar o tratamento com Tasigna.

Tome especial cuidado com Tasigna se você:

- tiver algum problema no coração ou no ritmo do coração, tais como batimentos cardíacos irregulares ou um sinal elétrico anormal chamado de “prolongamento do intervalo QT”;
- estiver sendo tratado com medicamentos que afetam os batimentos cardíacos (antiarrítmicos) ou medicamentos que podem ter efeito indesejável na função do coração (prolongamento do intervalo QT) (ver em “Interações medicamentosas”);
- estiver sendo tratado com medicamentos que afetam o fígado (ver em “Interações medicamentosas”);
- tiver deficiência de potássio ou magnésio;
- tiver algum problema no fígado;
- teve pancreatite (inflamação no pâncreas);
- sofreu um procedimento cirúrgico envolvendo a remoção do estômago (gastrectomia total).

Se algum destes casos for aplicável, avise seu médico antes de tomar Tasigna.

Durante o tratamento com Tasigna

Avise seu médico imediatamente, ou assim que possível, se você desmaiar (perder a consciência) ou tiver batimentos cardíacos irregulares enquanto estiver tomando Tasigna. Isto pode ocorrer devido a uma complicação cardíaca grave. Casos incomuns (entre 1 paciente a cada 1000 e menos de 1 paciente a cada 100) de morte súbita foram relatados em pacientes recebendo Tasigna. O prolongamento do intervalo QT ou o batimento cardíaco irregular pode levar a morte súbita.

Advertências

Não ingerir Tasigna com alimentos. Tomar as cápsulas pelo menos duas horas após a ingestão de qualquer alimento e, após tomá-las, esperar pelo menos uma hora para se alimentar novamente. Para maiores informações veja o item “Como devo utilizar este medicamento?”. Tomar Tasigna com alimentos pode aumentar a quantidade de Tasigna no sangue, o que pode ser prejudicial.

Não comer ou beber produtos e sucos contendo *grapefruit* (toranja), carambola, romã, laranjas de Seville e outras frutas similares a qualquer momento durante o tratamento, pois podem aumentar a quantidade de Tasigna no sangue, o que pode ser prejudicial. Se tiver dúvidas, consulte seu médico.

Se você tiver dificuldades para engolir cápsulas, você pode misturar o conteúdo de cada cápsula em uma colher de sopa de suco de maçã e tome a mistura imediatamente. Para mais informações, veja o item “Como devo utilizar este medicamento?”.

Gravidez

Tasigna não é recomendado durante a gravidez a menos que seja claramente necessário. Se você estiver grávida ou pensa que possa estar, avise seu médico antes de tomar Tasigna. Seu médico irá discutir com você se você poderá tomar Tasigna durante a gravidez.

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento com Tasigna.

Lactação

Você não deve tomar Tasigna se estiver amamentando, isto pode ser prejudicial para seu filho. Avise seu médico se você estiver amamentando.

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

Precauções

Tasigna contém lactose. Se você tem intolerância à lactose informe ao seu médico antes de tomar o Tasigna.

Monitorando seu tratamento com Tasigna

Você deve fazer exames regulares, incluindo exames de sangue, durante o tratamento com Tasigna. Estes exames permitirão a monitorização da quantidade de células sanguíneas (glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas) do seu corpo e a função do pâncreas e do fígado para verificar como Tasigna é tolerado. Exames de sangue também avaliarão os eletrólitos do seu sangue (potássio e magnésio); estes eletrólitos são importantes no funcionamento do seu coração. Sua frequência cardíaca também será checada usando uma máquina que mede a atividade elétrica do coração (um exame chamado eletrocardiograma – “ECG”).

Se você tem dúvidas sobre como Tasigna funciona ou por que este medicamento foi prescrito para você, pergunte ao seu médico.

Interações medicamentosas

Alguns outros medicamentos podem interferir com o Tassigna.

Antes de tomar Tassigna, informe seu médico caso você esteja tomando ou tenha tomado recentemente qualquer outro medicamento, mesmo aqueles que não tenham sido prescritos por seu médico. Os seguintes medicamentos devem ser evitados durante o tratamento com Tassigna:

- antiarrítmicos, tais como amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina e sotalol – utilizados para tratar batimento irregular do coração;
- cloroquina, halofantrina, claritromicina, haloperidol, metadona, bepridil, pimozida – medicamentos que podem ter um efeito indesejável na função do coração (prolongamento do intervalo QT);
- cetoconazol, itraconazol, voriconazol, moxifloxacina, claritromicina, telitromicina – utilizados para tratar infecções;
- ritonavir – um medicamento antirretroviral da classe das “antiproteases”;
- carbamazepina, fenobarbital, fenitoína – utilizados para tratar epilepsia;
- rifampicina – utilizada no tratamento de tuberculose;
- *St. John’s Wort* (também chamado de *Hypericum Perforatum* ou erva de São João) – produto fitoterápico utilizado para tratar depressão e outras condições;
- midazolam – utilizado para aliviar ansiedade antes de cirurgias.

Se você estiver tomando algum desses medicamentos seu médico deverá prescrever um medicamento alternativo.

Você também deve informar ao seu médico se você já está tomando Tassigna e se lhe foi prescrito algum novo medicamento, incluindo os medicamentos obtidos sem prescrição médica, que você nunca tomou anteriormente durante o tratamento com Tassigna.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas

Se você apresentar reações adversas (tais como tontura ou distúrbios visuais) com um impacto potencial na sua habilidade de dirigir ou operar máquinas com segurança após tomar Tassigna, você não deve realizar estas atividades até sentir-se normal novamente.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

Informe ao médico o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

Como devo usar este medicamento ?

Sempre tome Tassigna seguindo a orientação de seu médico, mesmo que esta orientação seja diferente da informação contida nesta bula. Se tiver qualquer dúvida sobre a utilização de Tassigna, consulte seu médico antes de tomá-lo.

Aspecto físico

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

Características organolépticas

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

Posologia

A dosagem inicial é de duas cápsulas de 200 mg duas vezes por dia (400 mg duas vezes por dia).

Instruções de uso

Você deve tomar as cápsulas de Tasigna:

- duas vezes por dia (aproximadamente a cada 12 horas);
- pelo menos duas horas após ter ingerido algum alimento;
- depois de tomar o Tasigna espere pelo menos uma hora para se alimentar novamente.

Converse com seu médico se você tiver qualquer dúvida sobre quando tomar Tasigna.

Você deve tomar Tasigna nos mesmos horários; isso lhe ajudará a lembrar o horário de quando tomar as cápsulas.

Como tomar as cápsulas de Tasigna:

- **engolir** as cápsulas inteiras junto com água.
- não abrir as cápsulas.
- não ingerir qualquer alimento junto com as cápsulas.
- Se você tiver dificuldade para engolir cápsulas:
 - o **Abra** as cápsulas.
 - o **Misture** o conteúdo de cada cápsula em uma colher de sopa de suco de maçã.
Use **somente uma única colher de sopa** de suco de maçã (não mais).
Use **somente suco de maçã** (não outro alimento).
 - o **Tome** a mistura imediatamente.

Idosos (com 65 anos de idade ou mais)

Tasigna pode ser usado por pessoas com 65 anos de idade ou mais na mesma dosagem utilizada para adultos com menos de 65 anos.

Crianças e adolescentes (abaixo de 18 anos de idade)

Não há experiência com o uso de Tasigna em crianças e adolescentes.

Por quanto tempo devo tomar Tasigna?

Continue tomando Tasigna todos os dias durante todo o período que o seu médico indicar. Este é um tratamento a longo prazo. Seu médico irá monitorar regularmente suas condições para checar se o tratamento está fazendo o efeito desejado (ver item “Monitorando seu tratamento com Tasigna”).

Caso você tenha dúvidas sobre quanto tempo deve tomar Tasigna, converse com seu médico ou farmacêutico.

Se você esquecer de tomar Tasigna

Se você esquecer de tomar uma dose, tome a próxima dose como de costume. Não tome uma dose dobrada para completar os comprimidos que faltaram.

Se você parar de tomar Tasigna

Não pare de tomar Tasigna a menos que seu médico solicite. Se você tiver alguma dúvida sobre o uso deste medicamento pergunte ao seu médico.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.

Quais os males que este medicamento pode causar?

Como todos os medicamentos, Tasigna pode causar reações adversas em algumas pessoas. A maioria das reações adversas são de intensidade leve a moderada e geralmente desaparecerão em poucos dias ou em até poucas semanas de tratamento.

Não fique assustado com a lista de possíveis reações adversas, é possível que você apresente algumas delas.

Algumas reações adversas podem ser sérias.

Avise seu médico assim que possível se você desmaiar (perder a consciência) ou tiver batimento cardíaco irregular enquanto estiver tomando Tasigna, isto pode ocorrer devido a uma complicação cardíaca grave.

Algumas reações adversas, especialmente ocorridas junto com outras reações adversas, podem indicar uma condição grave, como indicado a seguir.

Essas reações adversas são muito comuns, comuns, incomuns ou foram relatadas por poucos pacientes.

- dor no peito, aumento da pressão sanguínea, ritmo cardíaco irregular (rápido ou lento), palpitações, desmaio (sinais de problemas no coração);
- baixo nível de glóbulos brancos, glóbulos vermelhos ou plaquetas, alto nível de lipase no sangue, teste de função hepática anormal e outras alterações nos resultados de exames de sangue, como alto nível de potássio ou baixo nível de magnésio (alterações nos resultados de exames de sangue);
- rápido aumento de peso, inchaço das mãos, dos tornozelos, dos pés ou da face;
- dificuldade na respiração, tosse, chiado ao respirar, inchaço das pernas ou dos pés (sinais de problemas nos pulmões);
- febre, dor de garganta, úlceras na boca, fraqueza, equimoses, infecções frequentes (sinais de problemas no sangue);
- fraqueza ou paralisia na face ou nos membros, dificuldade para falar, forte dor de cabeça, visões, sentir ou ouvir coisas que não existem, perda de consciência, confusão, desorientação, tremor, formigamento ou entorpecimento (sinais de problemas no sistema nervoso);
- sede, pele seca, irritabilidade, urina escura, diminuição da urina, dificuldade e dor ao urinar, sensação de urgência para urinar, sangue na urina (sinais de problemas nos rins ou no trato urinário);
- visão borrada, perda da visão, olhos avermelhados, sensibilidade aumentada dos olhos à luz, dor ou avermelhamento dos olhos, inchaço e coceira das pálpebras, diminuição da nitidez da visão, irritação nos olhos (sinais de problemas de visão);
- inchaço e dor de uma parte do corpo (sinais de coágulo dentro da veia);
- dor abdominal, náusea, vômito com sangue, fezes escuras, constipação, azia, inchaço ou distensão abdominal;
- amarelamento da pele e dos olhos, náusea, perda de apetite, urina escura (sinais de problemas no fígado);
- *rash* (erupção cutânea), manchas vermelhas e doloridas, dor nas articulações e músculos (sinais de problemas na pele);
- sede excessiva, aumento da urina, aumento de apetite com perda de peso, cansaço (sinais de alto nível de açúcar no sangue);
- batimento cardíaco acelerado, inchaço nos olhos, perda de peso, inchaço na porção anterior do pescoço (sinais de hipertireoidismo);
- ganho de peso, cansaço, queda de cabelo, fraqueza muscular, sensação de frio (sinais de hipotireoidismo);

- dor de cabeça forte frequentemente acompanhada por náuseas, vômitos e sensibilidade a luz (sinais de enxaqueca);
- tontura, sensação de rotação.

Se você apresentar alguma destas reações adversas, avise seu médico imediatamente.

Algumas reações adversas muito comuns (podem afetar mais do que 10 a cada 100 pacientes)

- náusea, constipação, diarreia;
- dor de cabeça;
- cansaço;
- coceira, *rash* (erupção cutânea).

Se alguma destas reações adversas afetar você de forma importante, avise seu médico.

Algumas reações adversas comuns (podem afetar entre 1 e 10 a cada 100 pacientes)

- vômito, dor abdominal, desconforto estomacal após as refeições, flatulência;
- dor nos ossos, dor nas articulações, espasmos musculares, dor muscular;
- dor nas costas, dor no pescoço e dor nas extremidades;
- avermelhamento da pele, pele seca;
- aumento ou perda de peso, diminuição do apetite;
- queda de cabelo;
- insônia, depressão, suores noturnos, suor excessivo, rubor;
- problemas na voz;
- sangramento nasal;
- necessidade frequente de urinar;
- sensação de mal-estar generalizada.

Se alguma destas reações adversas afetar você de forma importante, avise seu médico.

Outras reações adversas incomuns (podem afetar menos do que 1 a cada 100 pacientes)

- aumento ou diminuição da sensibilidade da pele;
- boca seca;
- dor no peito;
- sangramento nasal;
- aumento do apetite;
- ansiedade, problemas de atenção;
- inabilidade para alcançar ou manter uma ereção;
- aumento do peito nos homens;
- sintomas semelhantes à gripe;
- resultados de exames de função renal anormais;
- candidíase oral ou vaginal;
- dor ou desconforto na parte lateral do corpo;
- rigidez muscular e nas articulações.

Se alguma destas reações adversas afetar você de forma importante, avise seu médico.

As seguintes reações adversas foram relatadas em poucos pacientes tratados com Tasigna:

- sensação de dormência ou formigamento nos dedos dos pés ou das mãos;
- vermelhidão e/ou inchaço e possivelmente descamação das palmas das mãos e solas dos pés (chamada síndrome mão e pé);
- aumento da sensibilidade da pele à luz;
- dificuldade para ouvir, dor nos ouvidos, barulho (zumbido) nos ouvidos;
- fraqueza muscular.

Se alguma destas reações adversas afetar você de forma importante, avise seu médico.

Se você observar qualquer reação adversa não listada nesta bula, informe seu médico.

ATENÇÃO: este é um novo medicamento e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, podem ocorrer efeitos indesejáveis não conhecidos. Se isto ocorrer, o médico responsável deve ser comunicado.

O que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento de uma só vez?

Se você tomou mais Tasigna do que recomendado, ou se alguém tomou suas cápsulas acidentalmente, procure imediatamente seu médico ou hospital. Você deve mostrar a embalagem das cápsulas ingeridas. Um tratamento médico pode ser necessário.

Onde e como devo guardar este medicamento?

Você deve armazenar este medicamento em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C), na sua embalagem original para proteger da umidade.

Não utilizar nenhuma embalagem danificada ou que apresentar sinais de falsificação.

A data de validade está impressa no cartucho. Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS PARA OS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

Características farmacológicas

Propriedades farmacodinâmicas

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

Tasigna é um potente inibidor da atividade Abl - tirosinoquinase 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 das seguintes quinases: PDGF, Kit CSF-1R, DDR e efrina, as quais são inibidas nas concentrações médias atingidas após administração oral nas doses terapêuticas recomendadas para o tratamento da LMC (vide Tabela 1).

Tabela 1 **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%. Em voluntários saudáveis, a $C_{\text{máx}}$ e a área sob a curva (AUC) da concentração sérica x tempo do nilotinibe aumentam em 112% e 82%, respectivamente, quando Tasigna é administrado com alimento comparados 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”, “Precauções”, “Advertências” e “Interações medicamentosas e outras formas de interação”). A absorção de nilotinibe (biodisponibilidade relativa) pode ser reduzida em aproximadamente 48% e 22% em pacientes com gastrectomia total e parcial, respectivamente.

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.

Distribuição

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

Biotransformação

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

Eliminação

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

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 sérica diária de 400 mg 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.

Características nos pacientes

As condições de estado de equilíbrio foram alcançadas no oitavo dia. Um aumento na exposição sérica de nilotinibe entre a primeira dose e o estado de equilíbrio foi de, aproximadamente, 2 vezes na dose de uma vez ao dia e de 3,8 vezes na dose de duas vezes ao dia. A meia-vida de eliminação aparente estimada da farmacocinética de dose múltipla com doses diárias foi de aproximadamente 17 horas. A variabilidade da farmacocinética do nilotinibe interpaciente, foi considerada de moderada a alta.

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 e estudos de fototoxicidade.

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.

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.

O nilotinibe não induziu teratogenicidade, mas demonstrou embrio e fetotoxicidade 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. Embrioletalidade 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 ratas 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 *gavage* 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.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com nilotinibe.

Resultados de eficácia

LMC Ph⁺ após falha ou intolerância:

Um estudo aberto, multicêntrico, de fase II foi conduzido para determinar a eficácia de Tasigna 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 2). 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 2 Duração da exposição ao Tasigna

	Fase crônica (FC) N = 321	Fase acelerada (FA) N = 137
Duração média da terapia em dias Entre os percentis 25 e 75%	561 (196-852)	264 (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 a 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, hidroxureia, 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 > 600 mg/dia em 74% de todos pacientes, sendo 40% dos pacientes com doses prévias de imatinibe ≥ 800 mg/dia.

Tabela 3 Histórico das características da LMC

	Fase crônica (FC) (n = 321)	Fase acelerada (FA) (n = 137)*
Tempo médio desde o diagnóstico em meses (intervalo)	68 (5 - 275)	70 (2 - 298)
Terapia com imatinibe falha intolerância sem RCM	226 (70%) 95 (30%)	109 (80%) 27 (20%)
Tempo médio de tratamento com imatinibe em dias (25% - 75%)	975 (519 - 1,488)	857 (424 - 1,497)
Terapia anterior com hidroxuréia	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 significativa 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. O tempo médio para atingir RCM 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 4.

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

Tabela 4 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 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 e não apresentavam intolerância. 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 a 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.

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.

Contraindicações

Hipersensibilidade conhecida ao nilotinibe ou a qualquer excipiente do produto.

Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto

Via oral. Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C), e depois de aberto manter na embalagem original.

Posologia

A terapia deve ser iniciada por um médico experiente no tratamento de pacientes com LMC.

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

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 engolidas 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 tomada da dose (vide "Precauções", "Advertências", "Interações medicamentosas e outras formas de interação" e "Propriedades farmacocinéticas").

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 "Propriedades farmacocinéticas").

Tasigna pode ser administrado em combinação com fatores de crescimento hematopoiéticos, tais como eritropoetina ou G-CSF, se clinicamente indicados. Tasigna pode ser administrado com hidroxiureia ou anagrelida, se clinicamente indicado.

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 quando clinicamente indicado. Hipocalcemia ou hipomagnesemia deve ser corrigido 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 “Precauções” e “Advertências”).

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

LMC em fase crônica na dosagem de 400 mg duas vezes ao dia	CAN* < $1 \times 10^9/L$ e/ou contagem de plaquetas < $50 \times 10^9/L$	1. Suspender Tasigna, e monitorar as contagens sanguíneas. 2. Retomar o tratamento dentro de duas semanas com a dose inicial se $CAN > 1 \times 10^9/L$ e/ou plaquetas > $50 \times 10^9/L$. 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 na dosagem de 400 mg duas vezes ao dia	CAN* < $0,5 \times 10^9/L$ e/ou contagem de plaquetas < $10 \times 10^9/L$	1. Suspender Tasigna, e monitorar as contagens sanguíneas. 2. Retomar o tratamento dentro de duas semanas com a dose inicial se $CAN > 1,0 \times 10^9/L$ e/ou plaquetas > $20 \times 10^9/L$. 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 significativa, 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 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 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”).

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

Advertências

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Crianças e Adolescentes

Não foram conduzidos estudos clínicos em crianças e adolescentes.

Pacientes Idosos

Aproximadamente 30% dos pacientes dos estudos clínicos tinham 65 anos 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 “Precauções” e “Advertências”).

Distúrbios cardíacos

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

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

Gravidez

Tasigna enquadra-se na categoria D de risco na gravidez.

Não há dados adequados sobre o uso de Tasigna em mulheres grávidas. Estudos em animais não mostraram teratogenicidade, mas embrio e fetotoxicidade foram observadas 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 o medicamento for utilizado durante a gravidez, a paciente deve ser informada sobre os riscos potenciais para o feto.

Mulheres com potencial de engravidar

Mulheres com potencial de engravidar devem ser aconselhadas a utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento com Tasigna.

Lactação

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

Nenhum efeito na contagem/motilidade dos espermatozoides e na fertilidade foi observado 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”).

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-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”).

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 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. Por isso, a coadministração com alimentos deve ser evitada e o uso concomitante com inibidores fortes de CYP3A4 e/ou produtos medicinais com conhecido potencial de prolongar o intervalo QT devem ser evitados (vide “Precauções”, “Advertências”, “Interação com alimentos” e “Interações medicamentosas e outras formas de interação”).

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 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.

Interações medicamentosas

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 “Interações medicamentosas e outras formas de interação”). Se o tratamento com qualquer um desses agentes for requerido, recomenda-se, se possível, que a terapia com Tasigna seja interrompida (vide “Interações medicamentosas e outras formas de interação”). 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”, “Interações medicamentosas e outras formas de interação” e “Propriedades farmacocinéticas”).

O uso concomitante de Tasigna com produtos medicinais que são indutores 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 e outras formas de interação”).

Interação com alimentos

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

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”).

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 $C_{\text{máx}}$ 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 - Recomendações de monitoramento”).

Lipase sérica

Foi observada elevação na lipase sérica. Recomenda-se cautela em pacientes com história prévia de pancreatite (vide “Posologia”).

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.

Lactose

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

Interações medicamentosas e outras formas de interação***Medicamentos que podem aumentar as concentrações plasmáticas de nilotinibe***

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 substâncias que afetam a CYP3A4 e/ou a Pgp.

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”, “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

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.

Em voluntários sadios recebendo um indutor 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%.

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 $AUC_{0-\infty}$). Tassigna pode ser usado concomitantemente com esomeprazol ou outros inibidores da bomba de próton, se necessário.

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 *in vitro*, com o valor de K_i sendo mais baixo para CYP2C9 ($K_i = 0,13 \text{ microM}$). Em indivíduos sadios, nas concentrações clinicamente relevantes de nilotinibe, a farmacocinética ou farmacodinâmica da varfarina, um substrato sensível da CYP2C9, não foi alterada. Tassigna pode ser usado concomitantemente com varfarina sem aumentar o efeito anticoagulante. Além disso, a administração de uma dose única de Tassigna com midazolam em indivíduos sadios aumentou a exposição ao midazolam em 30%, contudo a taxa metabólica de 1-hidróxi-midazolam para midazolam não foi alterada.

Medicamentos antiarrítmicos e outras drogas que podem prolongar o intervalo QT

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

Outras interações que podem afetar as concentrações séricas

A absorção de nilotinibe é aumentada quando administrado com alimentos, resultando em concentração sérica mais alta (vide “Posologia”, “Precauções”, “Advertências” e “Propriedades farmacocinéticas”).

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

Reações adversas

Os dados descritos abaixo refletem a exposição ao Tasigna em 458 pacientes em um estudo multicêntrico aberto.

As reações adversas não hematológicas mais frequentes relacionadas ao medicamento (>10% nas populações de pacientes com LMC-FC e LMC-FA) foram: *rash* (erupção cutânea), prurido, náusea, fadiga, dor de cabeça, dor abdominal, constipação e diarreia. A maioria destas reações adversas foram de gravidade leve a moderada. Vômitos, mialgia, alopecia, espasmos musculares, anorexia, artralgia, dor óssea, edema periférico e astenia foram menos frequentemente observados ($\leq 10\%$ e $> 5\%$) e tiveram gravidade leve a moderada (Grau 1 ou 2).

Derrames pleurais e pericárdicos, assim como complicações devido a 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 relatados 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 7 - Reações adversas de Graus 3/4 – Alterações laboratoriais. A descontinuação devido a reações adversas independente da causalidade foi observada em 16% dos pacientes em FC e 10% dos pacientes em FA.

As reações adversas não hematológicas (excluindo alterações laboratoriais), que foram relatadas em pelo menos 5% dos pacientes nos estudos clínicos com TASIGNA, estão apresentadas na Tabela 6. As reações adversas estão classificadas por ordem de frequência, a mais frequente primeiro, usando a seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$) ou comum ($\geq 1/100, \leq 1/10$).

Tabela 6 Reações adversas Não-Hematológicas ($\geq 5\%$ do total de pacientes, N = 458)

Classe de sistemas orgânicos	Frequência	Reação adversa	Todos graus	Graus 3/4	Fase crônica Graus 3/4	Fase acelerada Graus 3/4
			N=458	N=458	N=321	N=137
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	Comum	Anorexia	7	<1	<1	0
Distúrbios do sistema nervoso	Muito comum	Dor de cabeça	15	1	2	<1
Distúrbios gastrointestinais	Muito comum	Náusea	20	<1	<1	<1
	Muito comum	Constipação	12	<1	<1	0
	Muito comum	Diarreia	11	2	2	<1
	Comum	Vômito	10	<1	<1	0
	Comum	Dor abdominal	6	<1	<1	<1
	Comum	Dor abdominal superior	5	<1	<1	0
Afecções da pele e do tecido subcutâneo	Muito comum	Rash (erupção cutânea)	28	1	2	0
	Muito comum	Prurido	24	<1	<1	0
	Comum	Alopecia	9	0	0	0
	Comum	Ressecamento da pele	5	0	0	0
	Comum	Eritema	5	<1	<1	0
Distúrbios músculo-esqueléticos e do tecido conjuntivo	Comum	Mialgia	10	<1	<1	<1
	Comum	Artralgia	7	<1	1	0
	Comum	Espasmos 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	<1	0	<1
	Comum	Edema periférico	6	0	0	0

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 imatinibe.

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
<i>Rash</i>	24	3	17	2	18	1
Hiperbilirubinemia	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
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 com uma frequência menor que 5% (comuns $\geq 1/100$ e $< 1/10$; incomuns $> 1/1000$ e $< 1/100$); eventos únicos são capturados como de frequência desconhecida. Para anormalidades laboratoriais, eventos muito comuns ($\geq 1/10$) não incluídos na tabela 6 também são relatados. As reações adversas estão incluídas com base na relevância clínica e classificadas em ordem decrescente de gravidade dentro de cada categoria.

Infecções e infestações

Incomuns: pneumonia, infecção do trato urinário, gastroenterite, faringite, infecção do trato respiratório superior, bronquite, herpes, candidíase.

Frequência desconhecida: sepse.

Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático

Comuns: neutropenia febril, pancitopenia.

Frequências desconhecidas: trombocitopenia, leucocitose.

Distúrbios endócrinos

Incomum: hipertireoidismo, hipotireoidismo.

Frequência desconhecida: tireoidite.

Distúrbios do metabolismo e da nutrição

Comuns: alterações hidroeletrólíticas (incluindo hipomagnesemia, hipercalcemia, hipocalcemia, hiponatremia, hipocalcemia, hipofosfatemia, hipercalcemia, hiperfosfatemia), hiperglicemia.

Incomuns: desidratação, diminuição do apetite, aumento do apetite.

Frequência incomum: diabetes *mellitus*.

Distúrbios psiquiátricos

Comum: depressão, insônia.

Incomum: ansiedade.

Frequências desconhecidas: desorientação, estado de confusão.

Distúrbios do sistema nervoso

Comuns: tontura, parestesia.

Incomuns: hipoestesia, hemorragia intracraniana, perda de consciência (incluindo síncope), enxaqueca, tremores, distúrbios de atenção, hiperestesia.

Frequências desconhecidas: edema cerebral, neurite óptica, neuropatia periférica.

Distúrbios oculares

Comuns: hemorragia ocular, edema periorbital, conjuntivite, olhos secos.

Incomuns: deficiência visual, visão borrada, redução da acuidade visual, irritação nos olhos

Frequências desconhecidas: papiledema, diplopia, fotofobia, inchaço nos olhos, blefarite, dor nos olhos.

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, taquicardia, fibrilação atrial, bradicardia), palpitações, prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma.

Incomuns: insuficiência cardíaca, derrame pericárdico, doença coronariana, sopro cardíaco.

Frequências desconhecidas: infarto do miocárdio, disfunção ventricular, pericardite.

Distúrbios vasculares

Comuns: hipertensão, rubor.

Incomuns: crise hipertensiva, hematoma.

Frequências desconhecidas: choque hemorrágico, hipotensão, trombose.

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.

Distúrbios gastrintestinais

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

Incomuns: hemorragia gastrointestinal, melena, úlceras na boca, refluxo gastroesofágico, estomatite, boca seca.

Frequências desconhecidas: úlcera perfurante gastrointestinal, hemorragia retroperitoneal, hematêmese, úlcera gástrica, esofagite ulcerativa, suboclusão intestinal.

Distúrbios hepato-biliares

Incomum: hepatite.

Frequências desconhecidas: colestase, hepatotoxicidade, hepatomegalia, icterícia.

Afecções da pele e dos tecidos subcutâneos

Comuns: suor noturno, eczema, urticária, eritema, hiperidrose, dermatite, ressecamento da pele.

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

Frequências desconhecidas: eritema nodular, úlceras de pele, erupções, síndrome eritrodérmica palmo-plantar, petéquias, fotossensibilidade.

Distúrbios músculo-esqueléticos e dos tecidos conjuntivos

Comuns: dor músculo-esquelética no tórax, dor músculo-esquelética.

Incomuns: dor nos flancos, rigidez muscular, fraqueza muscular, edema articular.

Frequência desconhecida: artrite.

Distúrbios renais e urinários

Comum: poliúria.

Incomuns: disúria, urgência para urinar, nictúria.

Frequências desconhecidas: insuficiência renal, hematúria, incontinência urinária.

Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas

Incomuns: dor nas mamas, ginecomastia, disfunção erétil.

Distúrbios do estado geral e reações locais ao tratamento

Comum: dor no peito, dores (incluindo dor no pescoço e costas) pirexia, mal-estar.

Incomuns: edema de face, edema gravitacional, sintomas de gripe, calafrios.

Investigações

Comuns: amilase sanguínea aumentada, fosfatase alcalina sanguínea aumentada, gama-glutamilttransferase aumentada, creatina fosfoquinase sanguínea aumentada, perda de peso, aumento de peso.

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

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-FC N = 321 % Graus 3/4	LMC-FA N = 137 % Graus 3/4
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%

ATENÇÃO: ESTE É UM MEDICAMENTO NOVO E, EMBORA AS PESQUISAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA ACEITÁVEIS PARA COMERCIALIZAÇÃO, EFEITOS INDESEJÁVEIS E NÃO CONHECIDOS PODEM OCORRER. NESTE CASO, INFORME SEU MÉDICO.

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.

Armazenagem

Este medicamento deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C), e depois de aberto mantido na embalagem original.

Venda sob prescrição médica

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.

MS – 1.0068.1060

Farm. Resp.: Bárbara Santos de Sousa - CRF-SP 24.844

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

Embalado por: Ivers-Lee AG, Burgdorf - Suíça

Lote, data de fabricação e de validade: vide cartucho.

MS 28.11.08 + BPI 09.03.10
2010-PSB/GLC-0254-s