

TASIGNA®

nilotinibe

APRESENTAÇÃO

Tasigna® 150 mg – embalagens contendo 120 cápsulas.

Tasigna® 200 mg – embalagens contendo 112 cápsulas.

VIA ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada cápsula de Tasigna® 150 mg contém 165,45 mg de cloridrato de nilotinibe monoidratado, equivalente a 150 mg de nilotinibe.

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 de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho (somente para Tasigna® 150 mg).

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

Tasigna® é indicado para:

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**LMC Ph+- Fase Crônica (FC) recém-diagnosticada**

Um estudo de fase III randomizado, aberto e multicêntrico foi conduzido para determinar a eficácia de Tasigna *versus* imatinibe em pacientes adultos com LMC Ph+-FC confirmada por citogenética e recém-diagnosticados. Os pacientes incluídos no estudo estavam dentro dos 6 primeiros meses após o diagnóstico e não foram previamente tratados para LMC-FC, exceto por hidroxiureia e/ou anagrelida. Adicionalmente, os pacientes foram estratificados de acordo com o risco de Sokal no momento do diagnóstico.

A eficácia foi baseada em um total de 846 pacientes (283 pacientes no grupo de imatinibe 400 mg uma vez ao dia, 282 pacientes no grupo de nilotinibe 300 mg duas vezes ao dia, 281 pacientes no grupo de nilotinibe 400 mg duas vezes ao dia).

As características basais foram bem balanceadas entre os três grupos. A idade mediana foi de 46 anos no grupo de imatinibe e de 47 anos nos dois grupos de nilotinibe, sendo que 12,4%, 12,8% e 10,0% tinham ≥ 65 anos de idade nos grupos de tratamento de imatinibe, nilotinibe 300 mg duas vezes ao dia e nilotinibe 400 mg duas vezes ao dia, respectivamente. Houve um pouco mais de pacientes homens do que mulheres em todos os grupos (55,8%, 56,0% e 62,3% nos grupos de imatinibe, nilotinibe 300 mg duas vezes ao dia e nilotinibe 400 mg duas vezes ao dia, respectivamente). Mais do que 60% de todos os pacientes eram caucasianos, e 25% eram asiáticos.

O período de análise primária dos dados foi quando todos os 846 pacientes completaram 12 meses de tratamento (ou descontinuaram precocemente). A análise subsequente reflete quando os pacientes completaram 24, 36, 48 e 60 meses de tratamento (ou descontinuaram precocemente). O tempo mediano em tratamento foi de aproximadamente 60 meses em todos os três grupos de tratamento. A dose mediana atual foi de 400 mg/dia no grupo de imatinibe, 593 mg/dia no grupo de nilotinibe 300 mg duas vezes ao dia e 773 mg/dia no grupo de nilotinibe 400 mg duas vezes ao dia. Este estudo está em andamento.

Resposta molecular maior (RMM)

A variável primária de eficácia foi RMM aos 12 meses após o início da medicação do estudo. RMM foi definida como $\leq 0,1\%$ BCR-ABL/ABL % pela escala internacional medida por reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real (RQ-PCR), que corresponde a uma redução ≥ 3 log de transcritos BCR-ABL a partir do nível basal padronizado.

O desfecho primário de eficácia, a taxa de RMM aos 12 meses, foi estatisticamente e significativamente superior no grupo de nilotinibe 300 mg duas vezes ao dia comparado ao grupo de imatinibe 400 mg uma vez ao dia (44,3% vs 22,3%, $p < 0,0001$). A taxa de RMM aos 12 meses, também foi estatisticamente e significativamente superior no

grupo de nilotinibe 400 mg duas vezes ao dia comparado ao imatinibe 400 mg uma vez ao dia (42,7% vs 22,3%, $p < 0,0001$), Tabela 1.

Na dose recomendada de nilotinibe 300 mg duas vezes ao dia, as taxas de RMM aos 3, 6, 9 e 12 meses foram 8,9%, 33,0%, 43,3% e 44,3%. No grupo de nilotinibe 400 mg duas vezes ao dia, as taxas de RMM aos 3, 6, 9 e 12 meses foram 5,0%, 29,5%, 38,1% e 42,7%. No grupo de imatinibe 400 mg uma vez ao dia, as taxas de RMM aos 3, 6, 9 e 12 meses foram 0,7%, 12,0%, 18,0% e 22,3%.

As taxas de RMM aos 12, 24, 36, 48 e 60 meses estão demonstradas na Tabela 1.

Tabela 1 – Taxa de RMM

	Tasigna 300 mg 2 x ao dia n = 282 n (%)	Tasigna 400 mg 2 x ao dia n = 281 n (%)	imatinibe 400 mg 1 x ao dia n = 283 n (%)
RMM aos 12 meses	125 (44,3)¹	120 (42,7)¹	63 (22,3)
IC de 95% para resposta	[38,4,50,3]	[36,8,48,7]	[17,6,27,6]
RMM aos 24 meses	174 (61,7)¹	166 (59,1)¹	106 (37,5)
IC de 95% para resposta	[55,8,67,4]	[53,1,64,9]	[31,8,43,4]
RMM aos 36 meses ²	165 (58,5)¹	161 (57,3)¹	109 (38,5)
IC de 95% para resposta	[52,5,64,3]	[51,3,63,2]	[32,8,44,5]
RMM aos 48 meses ³	169 (59,9)¹	155 (55,2)	124 (43,8)
IC de 95% para resposta	[54,0,65,7]	[49,1,61,1]	[38,0,49,8]
RMM aos 60 meses ⁴	177 (62,8)	172 (61,2)	139 (49,1)
IC de 95% para resposta	[56,8,68,4]	[55,2,66,9]	[43,2,55,1]

¹CMH teste p-valor de taxa de resposta (vs. imatinibe 400 mg) $< 0,0001$.

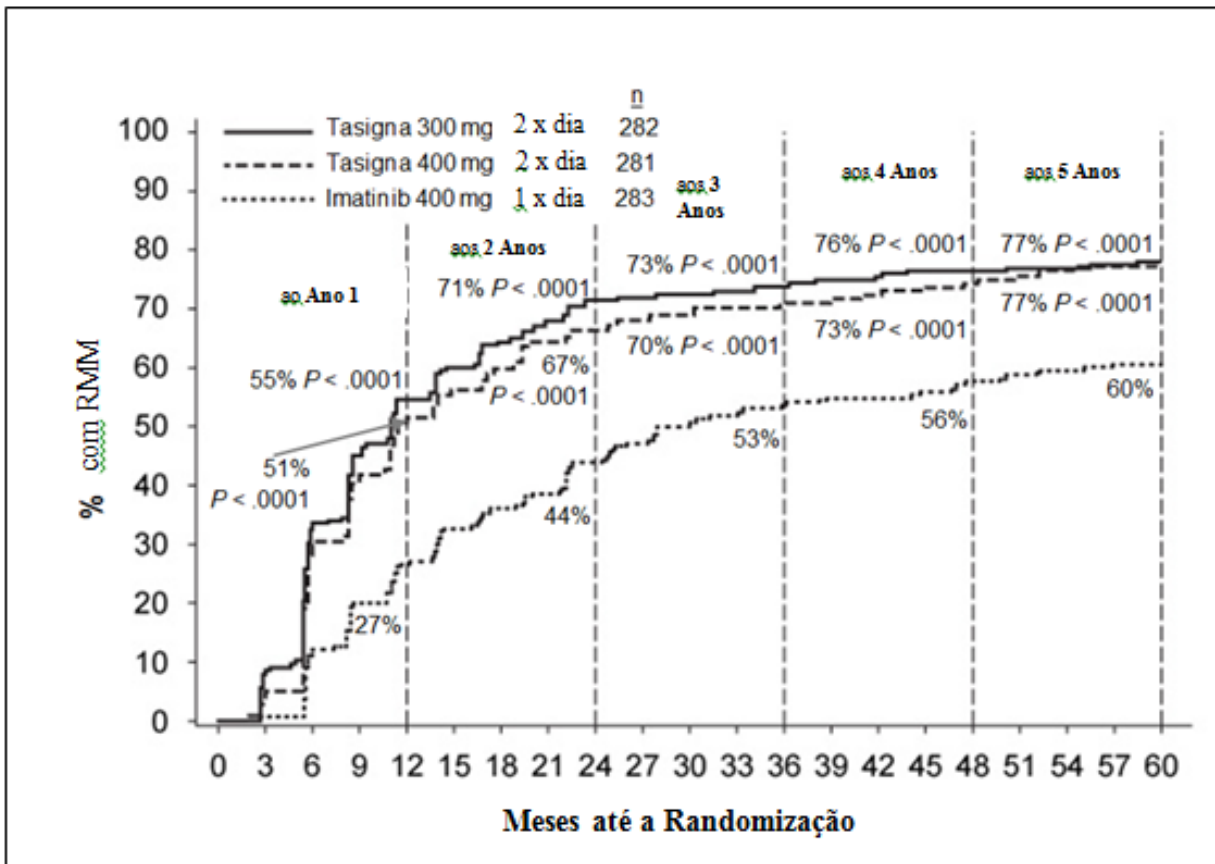
²Apenas os pacientes que estavam em RMM, num ponto específico foram incluídos como respondedores para esse ponto. Um total de 199 (35,2%) de todos os pacientes não foram avaliáveis para RMM em 36 meses (87 no grupo de 300 mg de nilotinibe duas vezes ao dia e 112 no grupo do imatinibe), devido à falta de avaliações de PCR/não avaliáveis (n = 17), transcrições atípicas no início do estudo (n = 7), ou a suspensão antes do ponto de 36 meses (n = 175).

³Apenas os pacientes que estavam em RMM, num ponto específico foram incluídos como respondedores para esse ponto. Um total de 305 (36,1%) de todos os pacientes não foram avaliáveis para RMM em 48 meses (98 no grupo de 300 mg de nilotinibe duas vezes ao dia, e 88 no grupo de 400 mg de nilotinibe duas vezes por dia e 119 no grupo de imatinibe), devido à falta/não avaliáveis PCR (n = 18), transcrições atípicas no início do estudo (n = 8), ou a suspensão antes do ponto de 48 meses (n = 279).

⁴Apenas pacientes que estavam em RMM, num ponto específico foram incluídos como respondedores para este ponto. Um total de 322 (38,1%) de todos os pacientes não foram avaliáveis para RMM em 60 meses (99 no grupo de 300 mg de nilotinibe duas vezes ao dia, 93 no grupo de 400 mg de nilotinibe duas vezes por dia e 130 no grupo de imatinibe) devido à falta/não avaliáveis de PCR (n = 9), das transcrições atípicas na linha de base (n = 8) ou suspensão antes do ponto de 60 meses (n = 305).

Taxas de RMM nos diferentes pontos (incluindo pacientes que atingiram RMM no ponto ou antes daqueles pontos como respondedores) estão apresentados na incidência cumulativa de RMM (Figura 1).

Figura 1 – Incidência cumulativa de RMM



Para todos os grupos de risco Sokal, as taxas de RMM em todos os intervalos de tempo permaneceram consideravelmente maiores nos dois grupos de nilotinibe do que no grupo de imatinibe.

Em uma análise retrospectiva, 91% (234/258) dos pacientes que receberam nilotinibe 300 mg duas vezes ao dia, atingiram níveis BCR-ABL $\leq 10\%$ em 3 meses de tratamento em comparação com 67% (176/264) dos pacientes tratados com 400 mg de imatinibe uma vez ao dia. Pacientes com níveis de BCR-ABL $\leq 10\%$ em 3 meses de tratamento, demonstraram uma maior sobrevida global em 60 meses, em comparação com aqueles que não alcançaram esse nível de resposta molecular (97% vs 82%, respectivamente [$p = 0,0116$]).

Com base na análise de Kaplan-Meier do tempo para a primeira RMM, entre todos os pacientes, a probabilidade de alcançar a RMM em diferentes pontos foram maiores em ambos os grupos de nilotinibe em comparação com o grupo de imatinibe (taxa de risco/HR = 2,20 e log-rank estratificado $p < 0,0001$ entre nilotinibe 300 mg duas vezes ao dia e imatinibe, HR = 1,88 e log-rank estratificado $p < 0,0001$ entre nilotinibe 400 mg duas vezes ao dia e imatinibe).

As proporções de pacientes que tiveram uma resposta molecular de $\leq 0,01\%$ e $\leq 0,0032\%$ na Escala Internacional (EI) em diferentes pontos são apresentadas na Tabela 2 e a proporção de pacientes que tiveram uma resposta molecular de $\leq 0,01\%$ e $\leq 0,0032\%$ na EI por diferentes pontos de tempo, são demonstrados nas Figuras 2 e 3. Resposta moleculares de $\leq 0,01\%$ e $\leq 0,0032\%$ na EI corresponde a ≥ 4 log redução e $\geq 4,5$ log redução respectivamente, de transcritos BCR-ABL a partir de uma base padronizada.

Tabela 2 – Proporção de pacientes que tiveram resposta molecular de $\leq 0,01\%$ (redução de 4 logs) e $\leq 0,0032\%$ (redução de 4,5 logs)

	Tasigna 300 mg 2x ao dia n = 282 (%)		Tasigna 400 mg 2x ao dia n = 281 (%)		imatinibe 400 mg 1x ao dia n = 283 (%)	
	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$
12 meses	11,7	4,3	8,5	4,6	3,9	0,4
24 meses	24,5	12,4	22,1	7,8	10,2	2,8
36 meses	29,4	13,8	23,8	12,1	14,1	8,1
48 meses	33,0	16,3	29,9	17,1	19,8	10,2
60 meses	47,9	32,3	43,4	29,5	31,1	19,8

Figura 2 – Incidência cumulativa de resposta molecular de $\leq 0,01\%$ (4 log redução)

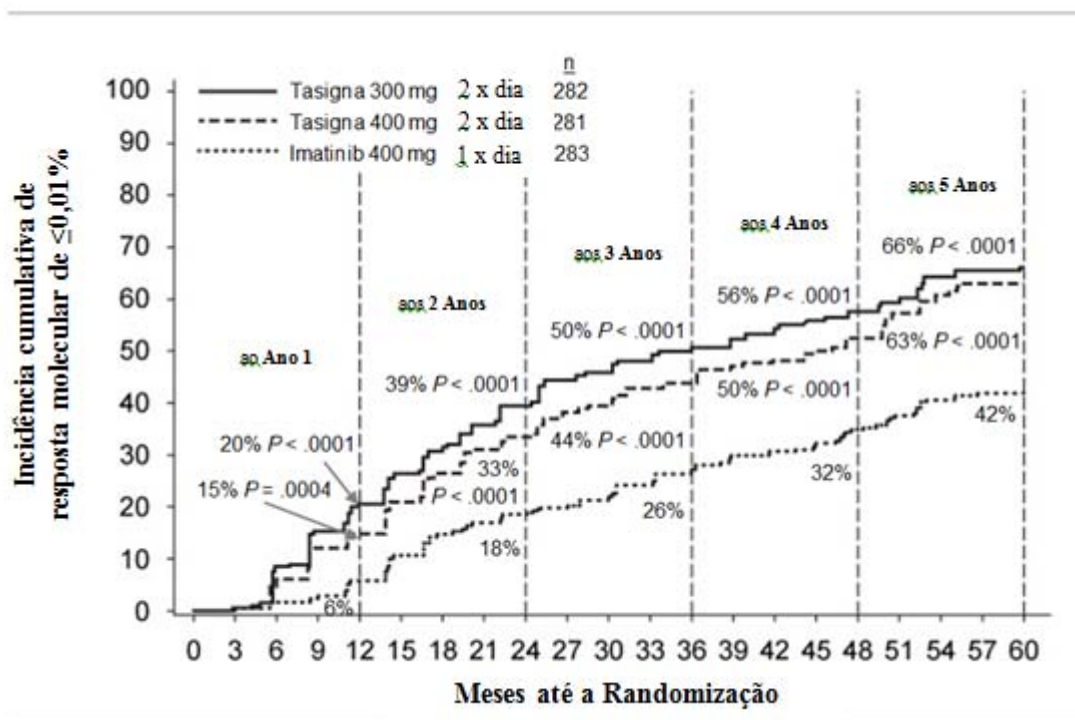
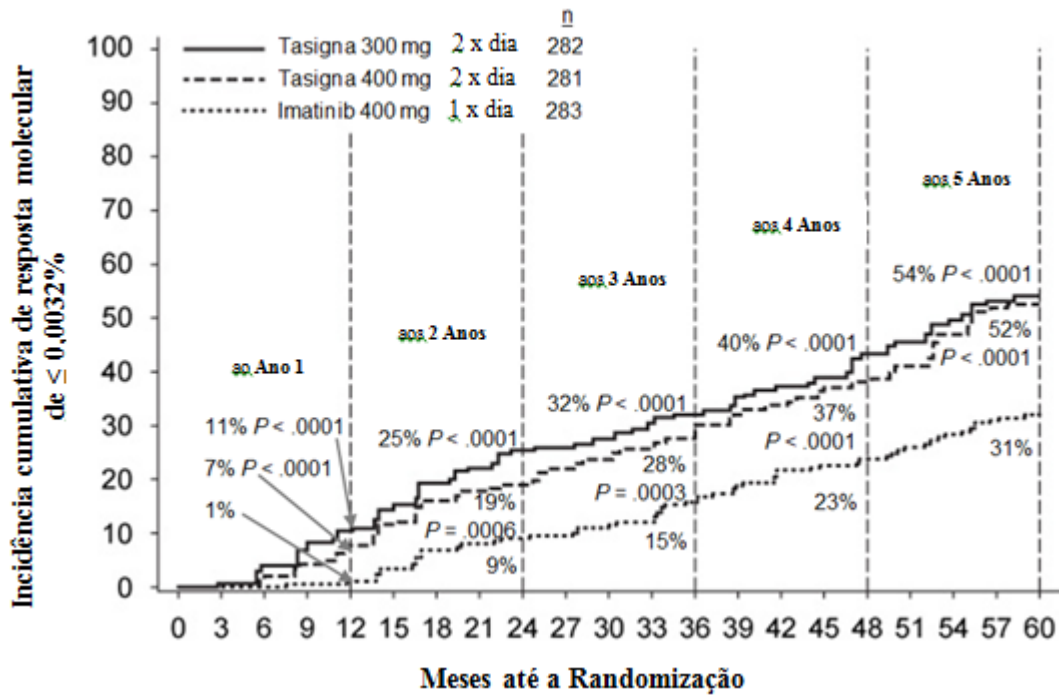


Figura 3 – Incidência cumulativa de resposta molecular de $\leq 0,0032\%$ (4,5 log redução)



Duração da RMM

Com base nas estimativas de Kaplan-Meier da duração da primeira RMM, as proporções de pacientes que mantiveram a resposta após 60 meses entre os pacientes que atingiram RMM foram de 93,4% (IC de 95%: 89,9% a 96,9%) no grupo nilotinibe 300 mg duas vezes ao dia, 92,0% (IC de 95%: 88,2% a 95,8%) no grupo nilotinibe 400 mg duas vezes ao dia e 89,1% (IC de 95%: 84,2% a 94,0%) no grupo imatinibe 400 mg uma vez ao dia.

Resposta citogenética completa (RCC)

A RCC foi definida como 0% de metáfases Ph+ na medula óssea, baseado em um mínimo de 20 metáfases avaliadas. A taxa de RCC em 12 meses (inclui pacientes que atingiram RCC no período de 12 meses ou antes como respondedores) foi estatisticamente superior para ambos os grupos de nilotinibe 300 mg duas vezes ao dia e 400 mg duas vezes ao dia comparado ao grupo de imatinibe 400 mg uma vez ao dia, Tabela 3.

A taxa de RCC em 24 meses (inclui pacientes que atingiram RCC antes ou em 24 meses como respondedores) foi estatisticamente superior para ambos os grupos de nilotinibe 300 mg duas vezes ao dia e 400 mg duas vezes ao dia em comparação com imatinibe 400 mg uma vez ao dia.

Após a visita do mês 24, as avaliações citogenéticas não foram necessárias para todos os pacientes e, portanto, nenhuma atualização é fornecida com maior tempo de seguimento sobre as taxas de RCC.

Tabela 3 – Taxa de RCC

	Tasigna 300 mg 2x ao dia n = 282 n (%)	Tasigna 400 mg 2x ao dia n = 281 n (%)	imatinibe 400 mg 1x ao dia n = 283 n (%)
12 meses			
Resposta citogenética completa IC de 95% para resposta	226 (80,1) [75,0; 84,6]	219 (77,9) [72,6; 82,6]	184 (65,0) [59,2; 70,6]
Valor de p do teste CMH para taxa de resposta (vs. imatinibe 400 mg)	< 0,0001	0,0005	
24 meses			
Resposta citogenética completa IC de 95% para resposta	245 (86,9%) [82,4, 90,6]	238 (84,7%) [79,9, 88,7]	218 (77,0%) [71,7, 81,8]
Valor de p do teste CMH para taxa de resposta (vs. imatinibe 400 mg)	0,0018	0,0160	

Duração de RCC

Com base nas estimativas de Kaplan-Meier, a proporção de pacientes que mantiveram a resposta após 60 meses entre os pacientes que atingiram RCC foi de 99,1% (IC de 95%: 97,9% a 100%) no grupo de nilotinibe 300 mg duas vezes ao dia, 98,7% (IC de 95%: 97,1% a 100%) no grupo nilotinibe 400 mg duas vezes ao dia e 97,0% (IC de 95%: 94,7% a 99,4%) no grupo de imatinibe 400 mg uma vez ao dia.

Progressão para Fase Acelerada (FA)/ Crise Blastica (CB) durante o tratamento

A progressão para FA/CB no estudo é definida como o tempo desde a data da randomização à primeira progressão da doença documentada para FA/CB ou morte relacionada com a LMC (no tratamento principal, no tratamento de extensão ou em seguimento após descontinuação). A progressão para FA ou CB no estudo foi observada em um total de 37 pacientes: 10 pacientes no grupo nilotinibe 300 mg duas vezes por dia, 6 pacientes no grupo nilotinibe 400 mg duas vezes ao dia e 21 pacientes no grupo imatinibe 400 mg uma vez por dia. As taxas estimadas de pacientes sem progressão para FA ou CB aos 60 meses foram 96,3%, 97,8% e 92,1%, respectivamente (HR = 0,4636 e estratificada de log-rank p = 0,0403 entre nilotinibe 300 mg duas vezes por dia e imatinibe uma vez por dia, HR = 0,2753 e estratificada de log-rank p = 0,0028 entre nilotinibe 400 mg duas vezes por dia e imatinibe uma vez por dia).

Incluindo a evolução clonal como um critério para a progressão, um total de 25 pacientes evoluíram para FA ou CB em tratamento até a data de corte (3 no grupo de nilotinibe 300 mg duas vezes ao dia, 5 no grupo do nilotinibe 400 mg duas vezes ao dia e 17 no grupo do imatinibe 400 mg uma vez ao dia). As taxas estimadas de pacientes sem progressão para FA ou CB incluindo a evolução clonal aos 60 meses foram 98,7%, 97,9% e 93,2% respectivamente (HR = 0,1626 e log-rank estratificado p = 0,0009 entre 300 mg de nilotinibe duas vezes ao dia e imatinibe, HR = 0,2848 e log-rank estratificado p = 0,0085 entre 400 mg de nilotinibe duas vezes ao dia e imatinibe).

Sobrevida livre de progressão (SLP)

Os resultados da análise de SLP no tratamento principal e em estudo são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4 Sobrevida livre de progressão (SLP)

	Tasigna 300 mg 2x ao dia (n = 282)	Tasigna 400 mg 2x ao dia (n = 281)	Imatinibe 400 mg 1x ao dia (n = 283)
SLP estimada durante 5 anos no tratamento principal, %	96,5	98,3	94,7
Progressões e mortes, n	8	4	13

Razão de risco (IC de 95%) vs. imatinibe	0,5684 (0,2354-1,3729)	0,3011 (0,0981-0,9241)	—
Valor de p vs. imatinibe	0,2032	0,0260	—
SLP estimada durante 5 anos no estudo, %	92,2	95,8	91,0
Progressões e mortes, n	22	11	24
Razão de risco (IC de 95%) vs. imatinibe	0,8883 (0,4980-1,5843)	0,4399 (0,2155-0,8981)	—
Valor de p vs. imatinibe	0,6879	0,0204	—

Sobrevida livre de eventos (SLE)

Os resultados da análise de SLE no tratamento principal estão demonstrados na Tabela 5.

Tabela 5 Sobrevida livre de eventos (SLE)

	Tasigna 300 mg 2x ao dia (n = 282)	Tasigna 400 mg 2x ao dia (n = 281)	Imatinibe 400 mg 1x ao dia (n = 283)
SLE estimada através da análise Kaplan-Meier durante 5 anos no tratamento principal, %	95,0	96,9	92,6
Eventos de SLE, n ^a	12	7	18
Razão de risco (IC de 95%) vs. imatinibe	0,6145 (0,2957-1,2767)	0,3656 (0,1525-0,8769)	—
Valor de p vs. imatinibe	0,1874	0,0188	—

^a Eventos de SLE incluíram morte de qualquer natureza, progressão para FA/CB, e perda de resposta citogenética parcial, RCC, ou resposta hematológica completa.

Sobrevida global (SG)

Os resultados da análise de SG e mortes relacionadas à LMC são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6 Sobrevida global e mortes relacionadas à LMC

	Tasigna 300 mg 2x ao dia (n = 282)	Tasigna 400 mg 2x ao dia (n = 281)	Imatinibe 400 mg 1x ao dia (n = 283)
Total de mortes, n^a	18	10	22
SG estimada através da análise Kaplan-Meier durante 5 anos, %	93,7	96,2	91,7
Razão de risco vs imatinibe (IC de 95%)	0,8026 (0,4305-1,4964)	0,4395 (0,2081-0,9281)	-
Valor de p vs imatinibe	0,4881	0,0266	-
Mortes em pacientes com LMC avançada, n^b	6	4	16
SG estimada através da análise Kaplan-Meier durante 5 anos, %	97,7	98,5	93,8
Razão de risco vs imatinibe (IC de	0,3673	0,2411	-

	Tasigna 300 mg 2x ao dia (n = 282)	Tasigna 400 mg 2x ao dia (n = 281)	Imatinibe 400 mg 1x ao dia (n = 283)
95%)	(0,1437-0,9387)	(0,0806-0,7214)	
<i>Valor de p vs imatinibe</i>	0,0292	0,0057	-

^a Eventos de SG incluíram morte de qualquer natureza a qualquer momento (no tratamento principal, no tratamento de extensão ou durante o acompanhamento após a descontinuação do tratamento).

^b Pacientes para os quais a causa principal de morte foi “indicação do estudo”. Adicionalmente, pacientes com causa de morte “desconhecida” ou não reportada, porém que tenha ocorrido subsequentemente a uma progressão FA/CB documentada.

Troca para tratamento com Tasigna® em pacientes adultos com LMC Ph+-FC que não tenham atingido resposta molecular maior ou igual a redução de 4,5 log com tratamento com imatinibe

Em um estudo aberto, multicêntrico, randomizado, fase III com 207 pacientes adultos com LMC Ph+-FC tratados com imatinibe por pelo menos 2 anos, com nenhum ajuste de dose permanente de imatinibe dentro de 6 meses e nenhuma toxicidade maior após 3 meses do início do estudo foram incluídos neste estudo. Os pacientes foram randomizados 1:1 para receber Tasigna 400 mg duas vezes ao dia (n=104) ou para continuar o tratamento com imatinibe na mesma dose (400 mg ou 600 mg uma vez ao dia) conforme administrado antes da randomização (n=103). A randomização foi estratificada pela duração do tratamento prévio com imatinibe e duração do uso prévio de interferona. O tempo mediano de tratamento (do primeiro dia de tratamento ao último dia do tratamento randomizado), na data de corte, foi de 47,2 meses para o braço de tratamento com Tasigna®, e de 37 meses e 26,7 meses nas coortes com doses de 400 mg e 600 mg do braço de imatinibe, respectivamente.

Os dois braços de tratamento foram balanceados em relação às características demográficas e basais (incluindo os níveis de transcritos BCR-ABL no início do estudo). A idade mediana foi de 46 anos no braço de Tasigna® e de 52 anos no braço de imatinibe, com 13,5% e 13,6% de pacientes com idade ≥ 65 anos nos braços de Tasigna® e imatinibe, respectivamente. Houve mais pacientes homens (68,3% no braço de tratamento com Tasigna® e 63,1% no braço de tratamento com imatinibe) do que mulheres. Mais de 80% de todos os pacientes eram caucasianos. Até a data de corte, a intensidade da dose mediana real foi de 775,7 mg/dia no braço de tratamento com Tasigna® e de 400 mg/dia e 600 mg/dia nas duas coortes do braço de tratamento com imatinibe, respectivamente.

O desfecho primário do estudo foi a taxa resposta molecular completa (RMC) cumulativa confirmada dentro do primeiro ano da terapia em estudo com Tasigna® ou imatinibe. A taxa da RMC cumulativa confirmada durante os primeiros 12 meses foi de 12,5% no braço de Tasigna® e 5,8% no braço de imatinibe. O desfecho primário não alcançou significância estatística no ponto inicial de 12 meses (p=0,1083), com uma razão de possibilidades (OR) de 2,096 a favor de Tasigna®.

O acompanhamento de longo prazo do resultado primário variável aos 48 meses foi um desfecho secundário. As análises conduzidas para avaliar a obtenção de diferentes níveis de resposta molecular até o cruzamento em pacientes sem resposta correspondente no início do estudo demonstrou que a troca de imatinibe para Tasigna® foi associado com um aumento clinicamente significativo do número de pacientes que apresentaram RMM, RM 4,5 log, e RMC sob seu tratamento randomizado no mês 48 (ver Tabela 7).

Tabela 7 Taxa de resposta molecular cumulativa até o cruzamento pelo status da resposta molecular no início do estudo

	Tasigna® n=104 n (%)	imatinibe n=103 n (%)
Número de pacientes com RMM no início	79 (76.0)	74 (71.8)
Número de pacientes sem RMM no início	24 (23.1)	28 (27.2)
RMM aos 12 meses	18 (75.0)	10 (35.7)
RMM aos 24 meses	20 (83.3)	14 (50.0)
RMM aos 36 meses	21 (87.5)	15 (53.6)
RMM aos 48 meses	21 (87.5)	15 (53.6)
RM 4,5 log aos 48 meses	8 (33.3)	1 (3.6)
RMC aos 48 meses	7 (29.2)	1 (3.6)
Número de pacientes com RM 4,5 log no início	5 (4.8)	6 (5.8)
Número de pacientes sem RM 4,5 log no início	98 (94.2)	96 (93.2)
RM 4,5 log aos 12 meses	32 (32.7)	13 (13.5)
RM 4,5 log aos 24 meses	42 (42.9)	20 (20.8)
RM 4,5 log aos 36 meses	46 (46.9)	25 (26.0)
RM 4,5 log aos 48 meses	51 (52.0)	27 (28.1)
RMC aos 48 meses	44 (44.9)	18 (18.8)
Número de pacientes com RMC no início	2 (1.9)	2 (1.9)
Número de pacientes sem RMC no início	101 (97.1)	100 (97.1)
RMC aos 12 meses	21 (20.8)	10 (10.0)
RMC aos 24 meses	33 (32.7)	18 (18.0)
RMC aos 36 meses	41 (40.6)	20 (20.0)
RMC aos 48 meses	45 (44.6)	20 (20.0)

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. 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 8). 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 8 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 a 852)	(115 a 595)

Os critérios considerados na resistência ou falha ao imatinibe incluíram falha para obter resposta hematológica completa (RHC) (após 3 meses), resposta citogenética (após 6 meses) ou resposta citogenética maior (após 12 meses) ou progressão da doença após resposta citogenética ou hematológica prévia. Os critérios considerados na intolerância ao imatinibe incluíram pacientes que descontinuaram imatinibe devido à toxicidade e por não apresentarem resposta citogenética 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 ≥ 600 mg/dia em 74% de todos os pacientes, sendo 40% dos pacientes com doses prévias de imatinibe ≥ 800 mg/dia.

Tabela 9 Histórico das características da LMC

	Fase crônica (FC)	Fase acelerada (FA)

	(n = 321)	(n = 137)*
Tempo médio desde o diagnóstico em meses (intervalo)	58 (5 a 275)	71 (2 a 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% a 75%)	976 (519 a 1.488)	857 (424 a 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 desfecho primário 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 em pacientes na FC foi avaliada como um desfecho secundário. O desfecho primário nos pacientes em FA foi a resposta hematológica 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 Tassigna®, 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 Tassigna® (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 10.

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

Tabela 10 Taxa de 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 (%)				56 (35-75)	55 (45-65)	55 (47-64)
Global (IC 95%)						
Completa	-	-	-			
SEL	90 (79-97)	72 (64-79)	76 ¹ (70-82)	37	30	31
Retorno à Fase crônica	-	-	-	15	11	12
	-	-	-	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 II 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.

Descontinuação do tratamento em pacientes com LMC Ph+-FC recém-diagnosticada que tenham atingido resposta molecular profunda sustentada

Em um estudo aberto, multicêntrico, braço único, 215 pacientes adultos com LMC Ph+-FC tratados com Tasigna em primeira linha por ≥ 2 anos que atingiram RM 4,5 log, conforme avaliação através de análise quantitativa para a detecção de níveis de transcritos BCR-ABL em amostras de sangue periférico, foram incluídos para continuar o tratamento com Tasigna por um período adicional de 52 semanas (fase de consolidação com Tasigna). Dos 215 pacientes, 190 pacientes (88,4%) entraram na fase de “Remissão Livre de Tratamento” (“*treatment free remission*”-TFR) após alcançar uma resposta molecular profunda sustentada durante a fase de consolidação, definida de acordo com os seguintes critérios:

- As últimas quatro avaliações trimestrais (realizadas a cada 12 semanas) foram pelo menos RM 4 log (BCR-ABL / ABL $\leq 0,01\%$ EI), e mantida por 1 ano
- A última avaliação sendo RM 4,5 (BCR-ABL / ABL $\leq 0,0032\%$ EI)
- Nada mais que duas avaliações com queda entre RM 4,0 log e RM 4,5 log (0,0032% IS <BCR-ABL / ABL $\leq 0,01\%$ EI).

No grupo de pacientes que entraram na fase TFR, a idade mediana foi 55 anos. A proporção de pacientes mulheres foi 49,5%, e 21,1% de pacientes com idade ≥ 65 anos. A intensidade da dose mediana real durante a semana 52 da fase de consolidação com Tasigna® foi 600 mg/dia.

Os níveis de BCR-ABL foram monitorados a cada 4 semanas durante as primeiras 48 semanas da fase de TFR. A frequência de monitoramento foi intensificada para cada 2 semanas após perda de RM 4,0. O monitoramento a cada 2 semanas foi encerrado em um dos seguintes pontos:

- Quando os níveis de BCR-ABL retornaram para o intervalo RM 4,0 log e RM 4,5 log
- Quando os níveis de BCR-ABL permaneceram menores que RMM por quatro medidas consecutivas (8 semanas a partir do início de RM 4,0 log).

Perda de RMM requerendo que o paciente reinicie o tratamento com Tasigna

Qualquer paciente com perda de RMM durante a fase de TFR reiniciou tratamento com Tasigna na dose de 300 mg duas vezes ao dia ou em um nível de dose reduzida de 400 mg uma vez ao dia, caso necessário da perspectiva de tolerância, dentro de 5 semanas após a data de coleta de amostras de sangue demonstrando perda de RMM. Pacientes

para os quais foi necessário reiniciar o tratamento com Tasigna foram monitorados quanto aos níveis de BCR-ABL a cada 4 semanas nas primeiras 24 semanas e, em seguida, a cada 12 semanas em pacientes que recuperaram a RMM. O desfecho primário foi a porcentagem de pacientes que estavam em RMM em 48 semanas após o início da fase TFR (considerando qualquer paciente que necessita reiniciar o tratamento como não respondedor). Dos 190 pacientes que entraram na fase TFR, 98 pacientes (51,6% [IC de 95%: 44,2, 58,9]) estavam em RMM na fase TFR em 48 semanas.

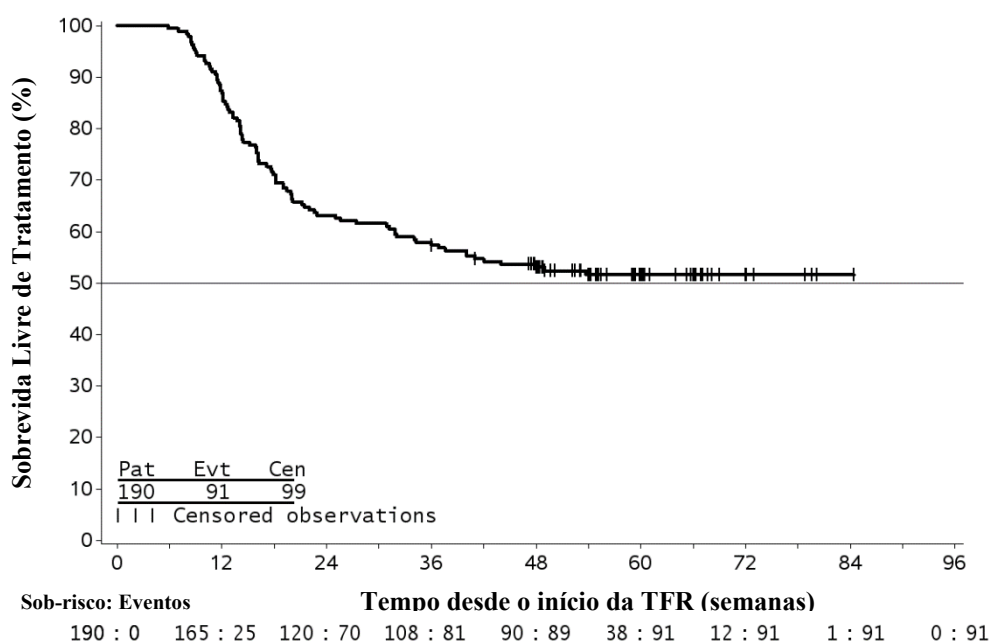
Oitenta e oito (88) pacientes (46,3%) descontinuaram a partir da fase de TFR devido à perda de RMM, 1 paciente (0,5%), 1 paciente (0,5%) e 3 pacientes (1,6%) devido à morte por causa desconhecida, decisão do médico e decisão pessoal, respectivamente. Entre os 88 pacientes que descontinuaram a fase TFR devido à perda de RMM, 86 pacientes reiniciaram o tratamento com Tasigna e 2 pacientes descontinuaram o estudo permanentemente.

Dos 86 pacientes que reiniciaram o tratamento devido à perda de RMM na fase TFR, 85 pacientes (98,8%) recuperaram RMM (um paciente descontinuou o estudo permanentemente por decisão pessoal) e 76 pacientes (88,4%) recuperaram RM 4,5 log no momento da data de corte.

O tempo médio estimado a partir da análise Kaplan-Meier (KM) para Tasigna para recuperar RMM e RM 4,5 log foi 7,9 semanas (IC de 95%: 5,1, 8,0) e 13,1 semanas (IC de 95%: 12,3, 15,7), respectivamente. A taxa estimada KM de RMM em 24 semanas de reinício foi 98,8% (IC de 95%: 94,2, 99,9). A taxa estimada KM de RM 4,5 log em 24 semanas de reinício foi 90,9% (IC de 95%: 83,2, 96,0).

Entre os 190 pacientes na fase TFR, 99 pacientes (52,1%) não apresentaram evento de sobrevida livre de tratamento (SLT) no momento, ou antes, da data de corte de 48 meses, e foram censurados na data da última avaliação antes do corte. A estimativa KM da média de SLT não foi alcançada (Figura 4)

Figura 4 Estimativa Kaplan-Meier da sobrevida livre de tratamento após início da Remissão Livre de Tratamento – “*treatment free remission*” TFR (análise do conjunto completo)



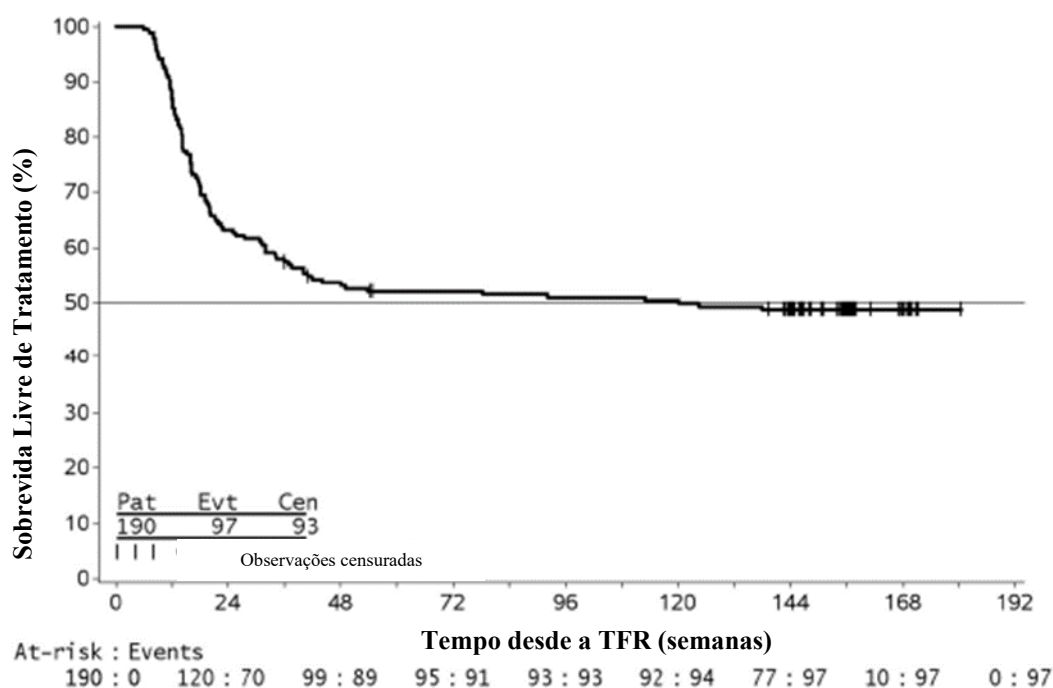
Na data de corte de 144 semanas, 101 pacientes (53,2%) interromperam a fase de TFR. Destes, 1 (0,5%), 1 (0,5%), 1 (0,5%) e 4 (2,1%) pacientes interromperam a fase de TFR devido a morte por causa desconhecida, decisão médica, perda de acompanhamento e decisão do indivíduo, respectivamente. Entre os 94 pacientes que interromperam a fase de TFR devido à perda de RMM, 91 pacientes reiniciaram o tratamento com Tasigna e 3 pacientes interromperam permanentemente o estudo.

Dos 91 pacientes que reiniciaram o tratamento devido à perda de RMM na fase TFR, 90 pacientes (98,9%) recuperaram a RMM na data de corte de 144 semanas (um paciente interrompeu o estudo permanentemente devido à decisão do próprio indivíduo) e 84 pacientes (92,3%) recuperaram o RM 4,5 log na data de corte.

O tempo médio estimado em Kaplan-Meier (KM) no Tassigna para recuperar RMM e RM 4,5 log foi de 7 e 12,9 semanas, respectivamente. A taxa de RMM estimada por KM às 24 semanas de reinício foi de 98,9% (IC 95%: 94,5, 99,9). A taxa de RM 4,5 log estimada por KM às 24 semanas de reinício foi de 91,7% (IC 95%: 84,7, 96,4).

Entre os 190 pacientes na fase de TFR, 93 pacientes (48,9%) não tiveram um evento de sobrevida livre de tratamento (TFS – *Treatment-Free Survival*) na data de corte de 144 semanas ou antes e foram censurados na data da última avaliação anterior ao corte (incluindo 4 pacientes que interromperam a fase de TFR antes das 144 semanas sem perda de RMM: 3 devido à decisão do paciente e um por perda no acompanhamento). A estimativa de KM da TFS mediana foi de 120,1 semanas (IC 95%: 36,9, NE, onde NE não é estimada). A taxa estimada de TFS em 144 semanas foi de 48,7% (IC 95%: 41,4, 55,6). Há um platô da curva de TFS entre as semanas 48 e 144.

Figura 5 - Estimativa Kaplan-Meier da sobrevida livre de tratamento após o início da Remissão Livre de Tratamento – “*treatment free remission*” TFR (conjunto de análise completa)



Descontinuação do tratamento em pacientes com LMC Ph+FC que tenham atingido resposta molecular profunda sustentada em tratamento com Tassigna após terapia prévia com imatinibe

Em um estudo aberto, multicêntrico, braço único, 163 pacientes com LMC Ph+FC tratados com inibidores de tirosina quinase (TKIs) por ≥ 3 anos (imatinibe como terapia TKI inicial por mais de 4 semanas sem RM 4,5 log documentada durante o tratamento com imatinibe no momento da troca para Tassigna, e então tratado com Tassigna por pelo menos 2 anos), e que atingiram RM 4,5 log em tratamento com Tassigna, conforme medido com um ensaio quantitativo para a detecção de níveis de transcritos BCR-ABL em amostras de sangue periférico, foram incluídos para continuar o tratamento com Tassigna por um período adicional de 52 semanas (fase de consolidação com Tassigna). Dos 163 pacientes, 126 pacientes (77,3%) entraram na fase de TFR após atingir resposta molecular profunda sustentada durante a fase de consolidação, definida pelos seguintes critérios:

- Nas últimas quatro avaliações trimestrais (realizadas a cada 12 semanas) demonstraram nenhuma perda de RM 4,5 log confirmada ($\text{BCR-ABL} / \text{ABL} \leq 0,0032\% \text{ EI}$) durante 1 ano.

A idade mediana de pacientes que entraram na fase TFR foi 56 anos. A proporção de pacientes mulheres foi 55,6% e 27,8% dos pacientes com idade ≥ 65 anos. A intensidade mediana da dose real durante a semana 52 da fase de consolidação com Tassigna foi 771,8 mg/dia com 52,4% e 29,4% dos pacientes recebendo uma dose diária de Tassigna de 800 mg e 600 mg exatamente antes de entrar na fase TFR, respectivamente.

Os pacientes que entraram na fase TFR mas vivenciaram duas medidas consecutivas de BCR-ABL/ABL >0,01%EI foram considerados como tendo uma perda de RM 4,0 log confirmada, com o objetivo de reiniciar o tratamento com Tasigna. Pacientes com perda de RMM na fase TFR reiniciaram imediatamente o tratamento com Tasigna sem confirmação. Todos os pacientes que reiniciaram terapia com Tasigna tiveram os níveis de transcritos BCR-ABL monitorados a cada 4 semanas nas primeiras 24 semanas e, em seguida, a cada 12 semanas.

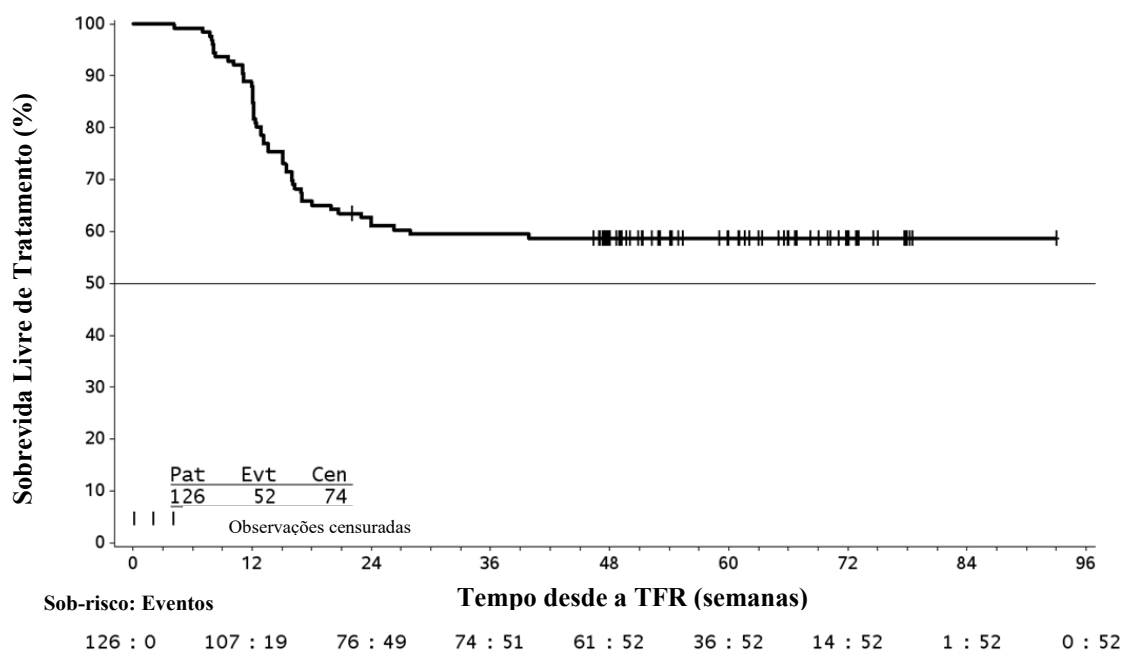
O desfecho primário foi definido como a proporção de pacientes sem perda de RM 4,0 log confirmada ou perda de RMM dentro das 48 semanas após descontinuação da terapia de Tasigna. Dos 126 pacientes que entraram na fase TFR, 73 pacientes (57,9% [IC de 95%: 48,8, 66,7]) não tiveram perda de RMM, nenhuma perda de RM 4,0 log confirmada, e nenhum recomeço de terapia com Tasigna dentro de 48 semanas após o início da fase TFR.

Entre os 53 pacientes que descontinuaram a partir da fase TFR devido à perda de RM 4,0 log confirmada ou perda de RMM, 51 pacientes reiniciaram terapia com Tasigna e 32 pacientes descontinuaram permanentemente o estudo. Dos 51 pacientes que reiniciaram tratamento com Tasigna devido à perda de RM 4,0 log confirmada ou perda de RMM na fase TFR, 48 pacientes (94,1%) recuperaram RM 4,0 log e 3 pacientes (5,9%) não recuperaram RM 4,0 log. Quarenta e sete pacientes (92,2%) recuperaram RM 4,5 log e 4 pacientes (7,8%) não recuperaram RM 4,5 log no momento da data de corte.

O tempo médio estimado pela análise de Kaplan-Meier (KM) para Tasigna para recuperar RM 4,0 log e RM 4,5 log foi 12 semanas (IC de 95%: 8,3, 12,7) e 13,1 semanas (IC de 95%: 12,4, 16,1), respectivamente. A taxa estimada KM de RM 4,0 em 48 semanas do recomeço foi 100% (IC de 95%: não estimado). A taxa estimada KM de RM 4,5 log em 48 semanas do recomeço foi 94,8% (IC de 95%: 85,1, 99,0).

Entre os 126 pacientes na fase TFR, 74 pacientes (58,7%) não apresentaram evento sobrevida livre de tratamento (SLT) no momento ou antes da data de corte de 48 meses, e foram censurados na data da sua última avaliação antes do corte. Os outros 52 pacientes tiveram evento SLT (18 pacientes tiveram perda de RM 4,0 log confirmada, e 34 pacientes perderam RMM). A mediana de SLT não foi alcançada (Figura 6).

Figura 6 Estimativa Kaplan-Meier da sobrevida livre de tratamento após início da Remissão Livre de Tratamento – “*treatment free remission*” TFR (conjunto da análise completa)



Na data de corte de 144 semanas, 65 pacientes (51,6%) interromperam a fase de TFR. Destes, 60 (47,6%) pacientes interromperam a fase de TFR devido à perda confirmada de RM 4,0 log ou perda de RMM, dois (1,6%) pacientes por decisão do próprio indivíduo/responsável, dois (1,6%) pacientes por morte (insuficiência respiratória e artrite bacteriana, respectivamente) e um (0,8%) paciente devido à gravidez. Dos 60 pacientes que interromperam a fase de TFR devido à perda de RM 4,0 log ou RMM, 58 pacientes recomeçaram o tratamento com nilotinibe na fase de reinício de tratamento com nilotinibe e 2 pacientes interromperam permanentemente o estudo.

A maioria dos pacientes que reiniciou o tratamento devido a perda confirmada de RM 4,0 log ou perda de RMM na fase de TFR recuperou RM 4,0 log e RM 4,5 log. Dos 58 pacientes que recomeçaram o tratamento devido à perda confirmada de RM 4,0 log ou RMM na fase de TFR, 54 (93,1%) pacientes recuperaram RM 4,0 log e RM 4,5 log e quatro (6,9%) pacientes não recuperaram RM 4,0 log pela hora da data limite. Para os pacientes que reiniciaram o tratamento devido à perda confirmada de RM 4,0 log ou à perda de RMM na fase TFR, o tempo em que 50% de todos os pacientes retratados recuperaram RM 4,0 log e RM 4,5 log na fase de reinício de tratamento com nilotinibe foi de 11,9 semanas e 13,1 semanas, respectivamente.

Entre os 126 pacientes na fase de TFR, 65 (51,6%) pacientes não tiveram um evento de sobrevida livre de tratamento na data ou antes da data limite e foram censurados na data de sua última avaliação. Os outros 61 pacientes tiveram um evento de sobrevida livre de tratamento (25 pacientes confirmaram perda de RM 4,0 log, 34 pacientes perderam RMM e dois pacientes morreram) (144 weeks CSR, Listagem 16.2.6-1.4). A estimativa de KM da sobrevida livre de tratamento mediana ainda não foi alcançada. Pode-se notar que 49 dos 61 eventos ocorreram nas primeiras 24 semanas da fase de TFR e a curva de sobrevida livre de tratamento estimada de Kaplan-Meier está em platô desde a Semana 24. A taxa estimada de sobrevida livre de tratamento em 144 semanas foi de 52,0% (IC 95%: 42,9, 60,4).

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.

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.

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.

4. Summary of Clinical Efficacy. Module 2, Vol. 3, Section/Page 2.7.3/1.

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).

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.

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.

8. 2.4 Nonclinical Overview (AMN107). Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) / Product Information – Nonclinical safety data for mouse carcinogenicity. Novartis. Switzerland. 25-Mar-2015.

9. Study No. 1270142. 26-Week Oral Gavage Carcinogenicity and Toxicokinetic Study with AMN107 in 001178 T (Hemizygous) RasH2 Mice. Covance Laboratories Inc. Madison, Wisconsin (Study no. 8285128). Mar-2015.

10. 2.5 Clinical Overview (AMN107). Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) / Product Information – Signal of Hepatitis B virus Reactivation for Bcr-Abl Tyrosine Kinase Inhibitors: Tasigna. Novartis. Mar-2016.

11. 2.5 Clinical Overview (AMN107). BCR-ABL1 positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase (treatment discontinuation). Novartis. Switzerland. Jun-2016.

12. Study CAMN107I2201 - A single-arm, multicenter, nilotinib treatment-free remission study in patients with BCR-ABL1 positive Chronic Myelogenous Leukemia in chronic phase who have achieved durable minimal residual disease (MRD) status on first line nilotinib treatment. Full Clinical Study Report (TFR 144 weeks). Novartis. Switzerland. 08-May-2018.

13. CAMN107A2408 - A Phase II, single arm, open label study of treatment-free remission in Chronic Myeloid Leukemia (CML) chronic phase (CP) patients after achieving sustained MR4.5 on nilotinib. Full Clinical Study Report (TFR 144 weeks). Novartis. Switzerland. 20-Apr-2018.

14. Study CAMN107A2405 - An open label, randomized study of nilotinib vs. standard imatinib (400/600 mg qd) comparing the kinetics of complete molecular response for CML-CP patients with evidence of persistent leukemia by RQ-PCR – Month 48 interim analysis. Full Clinical Study Report. Novartis. Switzerland. 31-May-2016

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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

Propriedades farmacodinâmicas

Nilotinibe 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 dependentes de BCR-ABL 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.

Nilotinibe tem pouco ou nenhum efeito sobre a maioria das outras proteínas-quinase avaliadas, incluindo SRC, com exceção dos seguintes receptores de quinase: fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), KIT, fator estimulante de colônias 1 receptor (CSF-1R), receptores de domínio de discoidina (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 11).

Tabela 11 Perfil de quinases do nilotinibe (fosforilação IC₅₀ nM)

BCR-ABL	PDGFR	KIT	CSF-1R	DDR	Efrina
20	71	207	677	5,2	199

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 Tassigna® é administrado com alimento comparado com jejum. A administração de Tassigna® 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, principalmente metabolizado pelo CYP3A4. Nenhum dos metabólitos contribuiu significativamente 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 a partir da farmacocinética de doses múltiplas, em doses diárias, foi de aproximadamente 17 horas. A variabilidade farmacocinética interpaciente do nilotinibe 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 menores do que o proporcional à dose na exposição sistêmica com doses maiores de 400 mg, administradas uma vez ao dia. A exposição sistêmica diária de 400 mg de nilotinibe, duas vezes ao dia, no estado de equilíbrio, foi 35% maior do que com a administração de 800 mg uma vez ao dia. A exposição sistêmica (AUC) de nilotinibe no estado de equilíbrio na dose de 400 mg duas vezes ao dia foi aproximadamente 13,4% maior do que com 300 mg duas vezes ao dia. As concentrações médias do pico de nilotinibe durante 12 meses foram aproximadamente 15,7% e 14,8% maiores com a dose de 400 mg duas vezes ao dia, quando comparadas à dose de 300 mg duas vezes 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 400 mg uma vez ao dia e de 3,8 vezes para uma dose diária de 400 mg 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 chá 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 (vide “Gravidez, lactação, mulheres e homens com potencial reprodutivo”), e fototoxicidade e de carcinogenicidade (ratos e camundongos).

Farmacologia de segurança e toxicidade de dose repetida

O nilotinibe não teve efeitos no sistema nervoso central (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 ou 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. As alterações incluíram o 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.

Carcinogenicidade e mutagenicidade

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.

No estudo de 2 anos de carcinogenicidade, em ratos não houve nenhuma evidência de carcinogenicidade sobre a administração de nilotinibe a 5, 15 e 40 mg/kg/dia. Exposições (em termos de AUC) na dose mais elevada estavam representando aproximadamente duas a três vezes a exposição diária humana (baseada na AUC) ao nilotinibe no estado de equilíbrio na dose de 800 mg/dia. O maior órgão afetado por lesões não neoplásicas foi o útero (dilatação, ectasia vascular, hiperplasia de células endoteliais, inflamação e/ou hiperplasia epitelial).

No estudo de 26 semanas de carcinogenicidade em ratos (Tg.rasH2) no qual foram administrados 30, 100 e 300 mg/Kg/dia, papilomas/carcinomas cutâneos foram detectados a 300 mg/Kg, representando aproximadamente 30 a 40 vezes (baseado na AUC) a exposição humana na dose máxima aprovada de 800 mg/dia (administrada como 400 mg duas vezes/dia). O nível do efeito não observado (NOEL) para as lesões neoplásicas de pele foi de 100 mg/Kg/dia, representando aproximadamente de 10 a 20 vezes a exposição humana na dose máxima aprovada de 800 mg/dia (administrada em 400 mg duas vezes ao dia). Os principais órgãos alvo para lesões não neoplásicas da pele foram a pele (hiperplasia epidérmica), o crescimento dos dentes (degeneração/atrofia do órgão do esmalte dos incisivos superiores e inflamação da gengiva/epitélio odontogênico dos incisivos) e do timo (aumento da incidência e/ou gravidade da diminuição de linfócitos).

Estudo em animais jovens

Em um estudo de desenvolvimento juvenil, nilotinibe foi administrado via oral por gavagem a ratos jovens 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. O NOEL foi considerado de 6 mg/kg/dia em ratos jovens. Em geral, o perfil de toxicidade nos ratos jovens foi comparável ao observado em ratos adultos.

Fototoxicidade

O nilotinibe mostrou absorver 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* - Grau 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 clinicamente indicado. Mielossupressão foi geralmente reversível e normalmente 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 III em pacientes com LMC Ph+FC recém-diagnosticada, a mudança observada no tempo médio do intervalo QTcF, a partir do nível basal, no estado de equilíbrio do grupo de nilotinibe 300 mg duas vezes ao dia foi de 6 ms. Na dose recomendada de 300 mg duas vezes ao dia, nenhum paciente teve a QTcF absoluta > 480 ms e nenhum evento de *Torsade de Pointes* foi observado. 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 saudáveis 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 ms (IC ± 4 ms). 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 hipocalcemia 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 em 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, em fase crônica ou em fase acelerada 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-comercialização em pacientes/ano, a taxa estimada de reportes para relatos espontâneos de morte súbita é de 0,02% por paciente ao ano. Nenhum caso de morte súbita foi reportado no estudo de fase III com LMC Ph+FC recém-diagnosticado.

Eventos Cardiovasculares

Eventos cardiovasculares foram relatados em um estudo fase III randomizado com nilotinibe em pacientes recém-diagnosticados com LMC, e observados nos relatórios de pós-comercialização. Nos estudos clínicos, com um tempo médio de tratamento de 60,5 meses, eventos cardiovasculares de grau 3/4 incluíram, doença arterial oclusiva periférica

(1,4% a 1,1% com 300 mg e 400 mg duas vezes por dia, respectivamente), doença isquêmica cardíaca (2,2% e 6,1%, com 300 mg e 400 mg duas vezes por dia, respectivamente) e eventos isquêmicos cerebrovasculares (1,1% e 2,2% com 300 mg e 400 mg duas vezes por dia, respectivamente). 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 (vide “Posologia e Modo de Usar”).

Retenção de líquidos

Formas graves de retenção de líquidos, tais como derrame pleural, edema pulmonar e derrame pericárdico foram observados pouco frequentemente (0,4 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”).

Reativação da hepatite B

A reativação da hepatite B pode ocorrer em pacientes que são portadores crônicos do vírus após receberem um inibidor da tirosina quinase BCR-ABL (ITQ), tal como o nilotinibe. Alguns casos envolvendo medicamentos da classe da ITQ BCR-ABL resultaram em insuficiência hepática aguda ou hepatite fulminante, acarretando em transplante de fígado ou desfecho fatal (vide “Reações adversas”).

Os pacientes devem ser testados para infecção da hepatite B antes de iniciar o tratamento com Tasigna®. Os pacientes atualmente em uso de Tasigna® devem realizar o teste de valor basal para infecção da hepatite B, a fim de identificar portadores crônicos do vírus. Especialistas em doenças do fígado e no tratamento da hepatite B devem ser consultados antes do tratamento ser iniciado em pacientes com sorologia positiva para hepatite B (incluindo àqueles com doença ativa) e para pacientes cujo teste foi positivo para infecção da hepatite B durante o tratamento. Portadores do vírus da hepatite B que requerem tratamento com Tasigna® devem ser cuidadosamente monitorados para sinais e sintomas de infecção ativa da hepatite B durante o tratamento e por vários meses após a descontinuação do tratamento.

Monitoramento especial de pacientes LMC Ph+FC que tenham atingido resposta molecular profunda sustentada

Elegibilidade para a Descontinuação do Tratamento

Pacientes elegíveis quanto à expressão de transcrições BCR-ABL típicas, e13a2/b2a2 ou e14a2/b3a2, confirmadas, podem ser considerados para a descontinuação do tratamento. Os pacientes devem apresentar transcrições BCR-ABL típicas para permitir a quantificação dos níveis de BCR-ABL, avaliação da profundidade da resposta molecular, e determinação de perda de remissão molecular após a descontinuação do tratamento com Tasigna® (vide “Posologia e Modo de Usar”).

Monitoramento de pacientes que tiveram a terapia descontinuada

O monitoramento dos níveis de transcrição BCR-ABL em pacientes elegíveis para a descontinuação de tratamento deve ser realizado com um teste diagnóstico quantitativo validado para medir os níveis de resposta molecular com uma sensibilidade de pelo menos RM 4,5 log (BCR-ABL/ABL \leq 0,0032% EI). Os níveis de transcrição do gene BCR-ABL devem ser avaliados antes e durante a descontinuação do tratamento (vide “Posologia e Modo de Usar” e “Resultados de Eficácia”).

A perda da resposta molecular maior (RMM = BCR-ABL/ABL \leq 0,1% EI) ou perda confirmada de RM 4,0 log (duas medidas consecutivas separadas por pelo menos 4 semanas demonstrando perda de RM 4,0 log (BCR-ABL/ABL \leq 0,01% EI)) acarretará retomada do tratamento dentro de 4 semanas a partir da verificação da ocorrência de perda de remissão. A recaída molecular pode ocorrer durante a fase livre de tratamento, e dados de resultados a longo prazo ainda não estão disponíveis. Portanto, é crucial realizar o monitoramento frequente dos níveis de transcritos BCR - ABL e contagem sanguínea completa com diferencial, para detectar perda de remissão. Para os pacientes que não conseguem atingir a RMM após três meses de reintrodução do tratamento, o teste de mutação no domínio da quinase BCR-ABL deve ser realizado.

Testes laboratoriais e monitoramento

Lipídio sanguíneo

Em estudo de Fase III em pacientes LMC Ph+FC recém-diagnosticados, 1,1% dos pacientes tratados com 400 mg de nilotinibe duas vezes ao dia apresentaram elevação de colesterol total Grau 3/4; no entanto, não houve elevação de Grau

3/4 no grupo com a dose de 300 mg duas vezes ao dia. Recomenda-se que o perfil lipídico seja avaliado antes de se iniciar o tratamento com Tassigna® 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 hidroximetilglutaril-CoA (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 em pacientes recém-diagnosticados com LMC, 6,9% dos pacientes tratados com 400 mg de nilotinibe duas vezes ao dia apresentaram aumento de glicemia sanguínea grau 3/4; e 7,2% dos pacientes tratados com 300 mg de nilotinibe duas vezes ao dia apresentaram aumento de glicemia grau 3/4. Recomenda-se que o nível de glicose seja avaliado antes do início do tratamento com Tassigna® 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 Tassigna® 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 Tassigna® seja interrompida (vide “Interações Medicamentosas”). Se a interrupção temporária do tratamento com Tassigna® 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 Tassigna® com produtos medicinais que são indutores potentes de CYP3A4 parece reduzir a exposição ao nilotinibe a uma extensão clinicamente relevante. Portanto, em pacientes recebendo Tassigna®, 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. Tassigna® 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 por inibir a 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 alanina aminotransferase (ALT) e/ou aspartato aminotransferase (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 (SLT)

Casos de SLT foram relatados em pacientes tratados com Tassigna®. Para as recomendações de monitoramento vide “Posologia e Modo de usar”.

Lactose

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

Gravidez, lactação, mulheres e homens com potencial reprodutivo

Gravidez

Tasigna® pode causar dano fetal quando administrado a uma mulher grávida. Não há dados adequados sobre o uso de Tasigna® em mulheres grávidas. Estudos reprodutivos em ratos e coelhos demonstraram que o nilotinibe induziu toxicidade embrionária e/ou toxicidade do feto (após a exposição pré-natal ao nilotinibe) em exposições iguais às obtidas em seres humanos na dose máxima recomendada humana de 400mg duas vezes ao dia. Tasigna® não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que seja necessário. Se for utilizado durante a gravidez ou a paciente ficar grávida durante o tratamento com Tasigna®, a paciente deve ser informada sobre os riscos potenciais para o feto.

Existe uma quantidade limitada de dados sobre gravidezes em pacientes durante a tentativa de remissão livre de tratamento (TFR). Se a gravidez ocorrer durante a fase de TFR, a paciente deve ser informada sobre a necessidade potencial de reiniciar o tratamento com Tasigna® durante a gravidez.

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.

Dados em animais

O nilotinibe não induziu teratogenicidade, mas mostrou toxicidade embrionária e feto em doses que também apresentaram toxicidade materna. O aumento do aborto pós-implantação foi observado tanto no estudo de fertilidade quanto no tratamento de machos e fêmeas e no estudo de toxicidade embrionária com o tratamento de fêmeas. A letalidade de embriões e os efeitos do feto (principalmente diminuição do peso fetal, variações viscerais e esqueléticas) em ratos e aumento da reabsorção de fetos e variações esqueléticas em coelhos estavam presentes nos estudos de toxicidade embrionária. A exposição ao nilotinibe em fêmeas com níveis de efeitos adversos não observados (NEANO) foi geralmente menor ou igual à dos humanos a 800 mg/dia. Em um estudo pré e pós-natal, a administração oral de nilotinibe a ratos fêmeas a partir do dia 6 da gestação até o dia 21 ou 22 pós-parto resultou em efeitos maternos (redução do consumo de alimentos e menores ganhos de peso corporal) e maior período de gestação a 60mg/kg. A dose materna de 60mg/kg foi associada a diminuição do peso corporal do filhote e mudanças em alguns parâmetros de desenvolvimento físico (média de dias para abertura do pavilhão auricular, erupção dentária e abertura do olho foi prematura). O NEANO em animais maternos e descendentes foi uma dose materna de 20mg/kg.

Lactação

Não é conhecido se o nilotinibe é excretado no leite humano. Estudos em animais demonstram que o nilotinibe é excretado no leite. Lactentes não devem amamentar enquanto estiverem tomando Tasigna® e por 2 semanas após a última dose, pois um risco para o recém-nascido não pode ser excluído.

Contracepção

Mulheres com o potencial reprodutivo devem ser aconselhadas a usar um método de contracepção eficaz (métodos que resultam em taxas de gravidez inferiores a 1%) ao receber Tasigna® e por até 2 semanas após o término do tratamento com Tasigna®.

Infertilidade

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.

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 sendo a CYP3A4 a principal contribuinte para o metabolismo oxidativo. Nilotinibe é também um substrato para a bomba de efluxo multidrogas da glicoproteína-P (P-gp). Portanto, a absorção e a subsequente eliminação do nilotinibe absorvido via sistêmica podem ser influenciadas por medicamentos que afetam a CYP3A4 e/ou a P-gp.

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”). Medicamentos 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 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%.

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 $AUC_{0-\infty}$). O nilotinibe tem uma solubilidade dependente do pH, apresentando uma diminuição da solubilidade em pH mais elevado. Medicamentos, tais como inibidores da bomba de prótons que inibem a secreção de ácido gástrico para elevar o pH gástrico, podem diminuir a solubilidade do nilotinibe e reduzir sua biodisponibilidade. Em indivíduos saudáveis, a coadministração de uma dose única de 400 mg de Tassigna® com doses múltiplas de esomeprazol (um inibidor da bomba de prótons) a 40 mg por dia diminuiu a AUC do nilotinibe em 34%. O aumento da dose de Tassigna® quando coadministrado com esses medicamentos provavelmente não compensa pela perda de exposição. Como os inibidores da bomba de prótons afetam o pH do trato gastrointestinal superior por um período prolongado, a separação de doses pode não eliminar a interação. O uso concomitante de inibidores da bomba de prótons com Tassigna® não é recomendado.

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

No mesmo estudo mencionado acima, a administração de antiácidos (hidróxido de alumínio/hidróxido de magnésio/simeticona) 2 horas antes ou após uma dose única de 400 mg de Tassigna® 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 Tassigna®.

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 K_i sendo mais baixo para CYP2C9 ($K_i = 0,13$ microM). Os estudos de indução de enzimas indicam que o nilotinibe pode ser considerado um indutor in vitro das atividades de CYP2B6, CYP2C8 e CYP2C9.

Em pacientes com LMC, a administração de 400 mg de nilotinibe duas vezes por dia durante 12 dias aumentou a exposição sistêmica do midazolam (um substrato da CYP3A4) administrado por via oral 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 adequados 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 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.

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

Tasigna® 150 mg: Cápsulas gelatinosas duras de 150 mg: vermelha com impressão em preto (“NVR/BCR”)

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

Características organolépticas

Tasigna® 150 mg: Cápsula opaca, vermelha, com marca axial, contendo pó esbranquiçado a amarelado.

Tasigna® 200 mg: 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 em duas concentrações (150 mg e 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 hematopoiético, 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 da resposta à terapia com 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 à terapia, baixa adesão do paciente, ou possível interação medicamentosa. Os resultados de monitoramento devem orientar a condução adequada do tratamento em pacientes com LMC Ph+.

População alvo geral

Posologia em pacientes com LMC Ph+-FC recém-diagnosticada

A dose recomendada de Tasigna® é de 300 mg duas vezes ao dia (vide “Propriedades farmacocinéticas”). O tratamento deverá prosseguir enquanto o paciente continuar a ser beneficiado.

Posologia em pacientes com LMC Ph+-FC recém-diagnosticada que tenham atingido resposta molecular profunda sustentada (RM 4,5 log)

Elegibilidade para descontinuação do tratamento

A descontinuação do tratamento pode ser considerada em pacientes com LMC Ph+-FC elegíveis, que tenham sido tratados com Tasigna® por, no mínimo, 3 anos e se a resposta molecular profunda (RM 4,5 log (BCR-ABL/ABL ≤ 0,0032% EI)) for sustentada por, no mínimo, um ano, imediatamente antes da descontinuação da terapia. A descontinuação de Tasigna® deve ser iniciada por um médico experiente no tratamento de pacientes com LMC (vide “Advertências e Precauções” e “Propriedades farmacocinéticas”).

Considerar a descontinuação do tratamento em pacientes com LMC Ph+-FC recém-diagnosticada quando:

- tenham sido tratados com Tasigna® por, no mínimo, 3 anos;
- tenham resposta molecular RM 4,0 log (BCR-ABL/ABL ≤ 0,01% EI) sustentada por, no mínimo, um ano, imediatamente antes da descontinuação da terapia;
- tenham atingido RM 4,5 log (BCR-ABL/ABL ≤ 0,0032% EI) na última avaliação realizada imediatamente antes da descontinuação do tratamento;
- existir a confirmação de que há a expressão da transcrição BCR-ABL típica (e13a2/b2a2 ou e14a2/b3a2);

- não houver histórico de fase acelerada ou crise blástica;
- não houver histórico de tentativas anteriores de descontinuação devido a remissão livre de tratamento que resultaram em recaída.

A recaída molecular pode ocorrer durante a fase livre de tratamento, e dados de resultados a longo prazo ainda não estão disponíveis. Pacientes elegíveis a descontinuar a terapia com Tasisign[®] devem ser monitorados quanto aos níveis de transcrição BCR-ABL e a contagem sanguínea completa mensalmente, por um ano, e, posteriormente, a cada 6 semanas no segundo ano e a cada 12 semanas do terceiro ano em diante. O monitoramento dos níveis de transcrição BCR-ABL deve ser realizado com um teste de diagnóstico quantitativo validado para medir os níveis de resposta molecular na Escala Internacional (EI) com uma sensibilidade de pelo menos RM 4,5 log (BCR-ABL/ABL \leq 0,0032% EI).

Para pacientes que perdem RM 4,0 log (BCR-ABL/ABL \leq 0,01% EI), mas não resposta molecular maior (RMM = (BCR-ABL/ABL \leq 0,1% EI)) durante a fase livre de tratamento, os níveis de transcrição BCR-ABL devem ser monitorados a cada 2 semanas até que os níveis BCR-ABL retornem a um intervalo entre RM 4,0 log (BCR-ABL/ABL \leq 0,01% EI) e RM 4,5 log (BCR-ABL/ABL \leq 0,0032% EI). Os pacientes que mantêm os níveis de BCR-ABL entre RMM (BCR-ABL/ABL \leq 0,1% EI) e RM 4,0 log (BCR-ABL/ABL \leq 0,01% EI) por um mínimo de 4 medições consecutivas podem retornar ao cronograma de monitoramento original.

Reinício do tratamento em pacientes que perderam Resposta Molecular Profunda após descontinuação da terapia com Tasisign[®]

Pacientes que apresentarem perda de RMM (BCR-ABL/ABL \leq 0,1% EI) devem reiniciar o tratamento dentro de 4 semanas a partir da verificação da ocorrência da perda de remissão. A terapia com Tasisign[®] deve ser reiniciada na dose de 300 mg duas vezes ao dia ou em dose reduzida de 400 mg uma vez ao dia caso tenha havido redução de dose anterior à descontinuação da terapia. Pacientes que reiniciaram a terapia com Tasisign[®] devem monitorar os níveis de transcrição BCR-ABL mensalmente até que a RMM (BCR-ABL/ABL \leq 0,1% EI) seja reestabelecida (vide “Advertências e Precauções” e “Propriedades farmacocinéticas”).

Posologia em pacientes com LMC Ph+FC e LMC Ph+FA) após resistência ou intolerância a pelo menos uma terapia prévia, incluindo imatinibe

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

Posologia em pacientes LMC Ph+FC tratados com Tasisign[®], após terapia prévia com imatinibe, que tenham atingido resposta molecular profunda sustentada (RM 4,5 log)

Elegibilidade para descontinuação do tratamento

A descontinuação de tratamento pode ser considerada em pacientes com LMC Ph+FC que tenham sido tratados com Tasisign[®] por, no mínimo, 3 anos e se a resposta molecular profunda (RM 4,5 log (BCR-ABL/ABL \leq 0,0032% EI)) for sustentada por, no mínimo, um ano, imediatamente antes da descontinuação da terapia. A descontinuação de Tasisign[®] deve ser iniciada por um médico experiente no tratamento de pacientes com LMC (“Advertências e Precauções” e “Propriedades Farmacocinéticas”).

Considerar descontinuação do tratamento em pacientes com LMC Ph+FC que tenham sido tratados com imatinibe ou que sejam resistentes ou intolerantes ao tratamento com imatinibe, e que tenham atingido resposta molecular profunda (RM 4,5 log (BCR-ABL/ABL \leq 0,0032% EI)) com Tasisign[®] quando:

- tenham sido tratados com Tasisign[®] por, no mínimo, 3 anos;
- tenham atingido resposta molecular RM 4,5 log (BCR-ABL/ABL \leq 0,0032% EI);
- tenham atingido resposta molecular sustentada RM 4,5 log (BCR-ABL/ABL \leq 0,0032% EI) por, pelo menos, um ano antes da descontinuação do tratamento;
- existir a confirmação de que há a expressão da transcrição BCR-ABL típica (e13a2/b2a2 ou e14a2/b3a2);
- não houver histórico de fase acelerada ou crise blástica;
- não houver histórico de tentativas anteriores de descontinuação devido a remissão livre de tratamento que resultaram em recaída.

A recaída molecular pode ocorrer durante a fase livre de tratamento, e dados de resultados a longo prazo ainda não estão disponíveis.

Pacientes elegíveis a descontinuar a terapia com Tasisign[®] devem ser monitorados quanto aos níveis de transcrição BCR-ABL e a contagem sanguínea completa mensalmente, por um ano, e, posteriormente, a cada 6 semanas no

segundo ano e a cada 12 semanas do terceiro ano em diante. O monitoramento dos níveis de transcrição BCR-ABL deve ser realizado com um teste de diagnóstico quantitativo validado para medir os níveis de resposta molecular na Escala Internacional (EI) com uma sensibilidade de pelo menos RM 4,5 log (BCR-ABL/ABL \leq 0,0032% EI).

Reinício do tratamento em pacientes que perderam Resposta Molecular Profunda após descontinuação da terapia com Tasigna®

Pacientes com perda de RM 4,0 log (BCR-ABL/ABL \leq 0,01% EI) confirmada (duas medidas consecutivas separadas por pelo menos 4 semanas apresentando perda de RM 4,0 log (BCR-ABL/ABL \leq 0,01% EI)) ou perda de RMM (BCR-ABL/ABL \leq 0,1% EI) devem reiniciar o tratamento dentro de 4 semanas a partir da verificação da ocorrência da perda de remissão. A terapia com Tasigna® deve ser reiniciada na dose de 300 mg ou 400 mg duas vezes ao dia. Pacientes que reiniciaram a terapia com Tasigna® devem ser monitorados quanto aos níveis de transcrição BCR-ABL mensalmente até a RMM (BCR-ABL/ABL \leq 0,1% EI) prévia ou RM 4,0 log (BCR-ABL/ABL \leq 0,01% EI) ser reestabelecida (vide “Advertências e Precauções” e “Propriedades farmacocinéticas”).

Recomendações de monitoramento e ajustes de dose

O eletrocardiograma (ECG) basal é recomendado antes do início da terapia com Tasigna® e deve ser repetido após 7 dias e conforme clinicamente indicado. Hipocalcemia 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 em risco para anormalidades eletrolíticas (vide “Advertências e Precauções”).

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

Foram relatados aumento dos níveis de glicose sanguínea na terapia com Tasigna® (vide “Advertências e Precauções”). Os níveis de glicose sanguínea devem ser avaliados antes do início do tratamento com Tasigna® e monitorados durante o tratamento.

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

Tasigna® pode ser interrompido temporariamente e/ou sua dose reduzida em decorrência de toxicidades hematológicas (neutropenia, trombocitopenia) que não estejam relacionadas à leucemia subjacente (vide Tabela 12).

Tabela 12 Ajustes de dose em decorrência de neutropenia e trombocitopenia

<p>LMC em fase crônica recém-diagnosticada na dose de 300 mg duas vezes ao dia</p> <p>LMC em fase crônica após falha ou intolerância na dose de 400 mg duas vezes ao dia</p>	<p>CAN* < 1 x 10⁹/L e/ou contagem de plaquetas < 50 x 10⁹/L</p>	<p>1. Suspender Tasigna®, e monitorar as contagens sanguíneas.</p> <p>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.</p> <p>3. Se a contagem sanguínea permanecer baixa, pode ser necessária a redução da dose para 400 mg uma vez ao dia.</p>
<p>LMC em fase acelerada após falha ou intolerância na dose de 400 mg duas vezes ao dia</p>	<p>CAN* < 0,5 x 10⁹/L e/ou contagem de plaquetas < 10 x 10⁹/L</p>	<p>1. Suspender Tasigna®, e monitorar as contagens sanguíneas.</p> <p>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.</p> <p>3. Se a contagem sanguínea permanecer baixa, pode ser necessária a redução da dose para 400 mg uma vez ao dia.</p>

* 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 300 mg (LMC Ph+-FC recém-diagnosticado) ou 400 mg (LMC Ph+-FC e LMC-FA após falha ou intolerância) duas vezes ao dia deve ser considerado.

Lipase sérica elevada: 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 sérica devem ser testados mensalmente, ou quando clinicamente indicado (vide “Advertências e Precauções” e “Reações adversas”).

Bilirrubina e transaminases hepáticas elevadas: 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

Pacientes pediátricos (abaixo de 18 anos)

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

Pacientes geriátricos (≥ 65 anos de idade ou mais)

Aproximadamente 12% e 30% dos pacientes nos estudos clínicos (LMC Ph+-FC recém-diagnosticada e LMC Ph+-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 quando comparados com pacientes adultos de 18 a 65 anos de idade.

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.

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 cautela com pacientes com distúrbios cardíacos relevantes (vide “Advertências e Precauções”).

Modo de usar

Este medicamento não deve 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 chá de suco de maçã e deve ser ingerido imediatamente. Não mais do que uma colher de chá 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, descrito abaixo, é baseado em dados de pacientes recém-diagnosticados com LMC Ph+-FC em um estudo de fase III, randomizado, aberto, controlado com comparador ativo e um estudo com pacientes com LMC Ph+-FC e LMC-FA resistentes ou intolerantes, que serviu de base para as indicações listadas (vide “Indicações”). Informações de segurança também são fornecidas a partir de dois estudos de descontinuação do tratamento com Tasigna® e de um estudo fase III em pacientes com LMC Ph+ em fase crônica com resposta sub-ótima a imatinibe.

Em pacientes com LMC Ph+-FC recém-diagnosticada

Os dados reportados abaixo refletem a exposição a Tasigna em um estudo randomizado de fase III em pacientes com LMC Ph+ em fase crônica recém-diagnosticada tratados na dose recomendada de 300 mg duas vezes ao dia (n = 279). O tempo médio em tratamento foi de 60,5 meses (variando de 0,1 a 70,8 meses).

As reações adversas não hematológicas relacionadas ao medicamento relatadas como muito comuns ($\geq 10\%$) foram *rash* (erupção cutânea), prurido, cefaleia, náusea, fadiga, alopecia, mialgia e dor abdominal superior. A maioria destas reações adversas foi de gravidade leve a moderada (Graus 1 ou 2). Constipação, diarreia, pele seca, câimbras musculares, artralgia, dor abdominal, edema periférico, vômito e astenia foram menos comumente observados ($< 10\%$ e $\geq 5\%$) e foram de gravidade leve a moderada, clinicamente manejáveis e geralmente não necessitaram de redução de dose. Derrames pleurais e pericárdicos, independentemente da causalidade, ocorreram em 2% e $< 1\%$ dos pacientes, respectivamente, recebendo Tasigna 300 mg duas vezes ao dia. Hemorragia gastrointestinal, independente da causalidade, foi relatada em 3% desses pacientes.

A alteração no tempo médio do intervalo QTcF em relação ao valor basal no estado de equilíbrio na dose recomendada de 300 mg de nilotinibe duas vezes ao dia foi 6 ms. No grupo de nilotinibe 400 mg duas vezes ao dia e no grupo de imatinibe 400 mg uma vez ao dia, a alteração média em relação ao valor basal do tempo médio do intervalo QTcF no estado de equilíbrio foi de 6 ms e 3 ms, respectivamente. Nenhum paciente apresentou QTcF absoluto > 500 msec em quaisquer dos grupos de tratamento com Tasigna® e nenhum evento de *Torsade de Pointes* foi observado. O aumento QTcF a partir do nível basal que excedeu 60 ms foi observado em 5 pacientes dos grupos tratados com Tasigna® (um no grupo de tratamento de 300 mg duas vezes ao dia e quatro no grupo de tratamento com 400 mg duas vezes ao dia).

Após a análise de 60 meses, não houve pacientes em quaisquer grupos de tratamento com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $< 45\%$ durante o tratamento. Também não houve pacientes com redução de 15% ou mais na FEVE a partir do nível basal.

Nenhuma morte súbita foi relatada em qualquer grupo de tratamento.

No grupo do nilotinibe de 300 mg duas vezes ao dia, reações adversas hematológicas incluem mielossupressão: trombocitopenia (18%), neutropenia (15%), e anemia (8%). Reações adversas bioquímicas incluem aumento da alanina aminotransferase (24%), hiperbilirrubinemia (16%), aumento da aspartato aminotransferase (12%), aumento de lipase (11%), aumento de bilirrubina sanguínea (10%), hiperglicemia (4%), hipercolesterolemia (3%) e hipertrigliceridemia ($< 1\%$). Vide Tabela 15 para anormalidades laboratoriais de Graus 3 e 4.

A descontinuação devido a reações adversas relacionadas ao medicamento foi observada em 10% dos pacientes.

Em pacientes com LMC Ph+-FC e LMC-FA após falha ou intolerância

Os dados descritos abaixo refletem a exposição ao Tasigna® em 458 pacientes com LMC Ph+-FC (n=321) e LMC- Ph+ FA (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 combinada) foram: *rash* (erupção cutânea), prurido, náusea, fadiga, cefaleia, constipação, diarreia, vômito e mialgia. A maioria destas reações adversas foi de gravidade leve a moderada. Alopecia, 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®. Insuficiência cardíaca foi observada em $< 1\%$ dos pacientes. Hemorragias gastrointestinais e de sistema nervoso central (SNC) foram relatadas em 1% e $< 1\%$ dos pacientes, respectivamente.

QTcF excedendo 500 ms 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 15 - Reações adversas de Graus 3/4 – Alterações laboratoriais.

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

Em pacientes com LMC Ph+-FC que não tenham atingido resposta molecular maior ou igual a uma redução 4.5 log em tratamento com imatinibe

Os dados relatados abaixo foram obtidos em um estudo fase III, randomizado, aberto, no qual pacientes adultos, tanto homens quanto mulheres, diagnosticados com LMC Ph+-FC e após 2 anos de terapia com imatinibe foram expostos a Tasigna 400 mg uma vez ao dia versus imatinibe 400 mg ou 600 mg uma vez ao dia por 48 meses. Os pacientes randomizados no braço de imatinibe receberam a mesma dose de imatinibe como antes da randomização. A duração média de exposição foi 47,2 meses no braço de Tasigna® e 37,0 meses e 26,7 meses nas coortes com doses de 400 mg e 600 mg no braço de imatinibe, respectivamente.

As reações adversas relacionadas ao medicamento relatadas por, pelo menos, 20% dos pacientes no grupo de Tasigna® e mais frequentemente comparada ao grupo de imatinibe foram cefaleia, rash (erupção cutânea) e prurido. Uma maior proporção de pacientes no grupo de Tasigna® relatou EAs levando à descontinuação e EAs exigindo ajuste de dose/interrupção comparada àqueles no grupo de imatinibe. Aumento na bilirrubina e transaminases foi comumente relatado após tratamento com Tasigna®.

Até a data de corte de 48 meses, três mortes durante o tratamento foram relatadas (duas no braço de Tasigna® e uma no braço de imatinibe). Três pacientes morreram mais de 28 dias após descontinuação do medicamento em estudo (um no braço de Tasigna® e dois no braço de imatinibe).

Intervalos QTc > 450 ms foram observados em 4 pacientes recebendo terapia com Tasigna® no oitavo dia. Nenhum paciente apresentou intervalo QTc > 480 ms. Aumento no intervalo QTc > 30 ms em relação ao valor basal foi reportado para 8 pacientes (7,9%). Nenhum paciente vivenciou prolongamento do intervalo QTc > 60 ms no grupo de Tasigna®.

Reações adversas mais frequentemente relatadas

As reações adversas não hematológicas (excluindo anormalidades laboratoriais), que foram relatadas em pelo menos 5% dos pacientes, em qualquer um dos estudos clínicos com Tasigna®, que servem como base para as indicações listadas, estão apresentadas na Tabela 13. As reações adversas estão classificadas por ordem de frequência, a mais frequente primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Adicionalmente, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa é baseada na seguinte convenção: muito comum (≥ 1/10) ou comum (≥ 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 13 - Reações adversas não hematológicas mais frequentemente relatadas (≥ 5% do total de pacientes com Tasigna®)

			LMC Ph+-FC recém-diagnosticada Análise em 60 meses						LMC Ph+-FC e LMC-FA após falha ou intolerância Análise em 24 meses			
			Todos os Graus (%)			Graus 3 e 4 (%)			Todos os Graus (%)	Graus 3 e 4 (%)	LMC-FC Graus 3 e 4 (%)	LMC-FA Graus 3 e 4 (%)
			Tasigna 300 mg 2 x ao dia	Tasigna 400 mg 2 x ao dia	imatinibe 400 mg 1 x ao dia	Tasigna 300 mg 2 x ao dia	Tasigna 400 mg 2 x ao dia	imatinibe 400 mg 1 x ao dia	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
Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Reação adversa	n = 279 %	n = 277 %	n = 280 %	n = 279 %	n = 277 %	n = 280 %	n = 458 %	n = 458 %	n = 321 %	n = 137 %
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Comum	Diminuição do apetite ¹	4	4	3	0	0	0	8	< 1	< 1	0
Distúrbios do sistema nervoso	Muito comum	Cefaleia	16	22	10	2	1	< 1	15	1	2	< 1
Distúrbios gastrintestinais	Muito comum	Náusea	14	21	35	< 1	1	< 1	20	< 1	< 1	< 1
	Muito comum	Constipação	10	7	3	0	< 1	0	12	< 1	< 1	0
	Muito comum	Diarreia	9	7	31	< 1	0	3	11	2	2	< 1
	Muito comum	Vômito	6	9	19	0	1	0	10	< 1	< 1	0
	Muito comum	Dor abdominal superior	10	9	8	1	0	< 1	5	< 1	< 1	0
	Comum	Dor abdominal	6	6	4	0	< 1	0	6	< 1	< 1	< 1
Alterações da pele e do tecido subcutâneo	Comum	Dispepsia	5	5	6	0	< 1	0	3	0	0	0
	Muito comum	Rash (erupção cutânea)	33	39	14	< 1	3	2	28	1	2	0
	Muito comum	Prurido	18	16	5	< 1	< 1	0	24	< 1	< 1	0
	Muito	Alopecia	10	14	6	0	0	0	9	0	0	0

	comum											
	Muito comum	Pele seca	10	12	5	0	0	0	5	0	0	0
	Comum	Eritema	3	6	3	0	0	0	5	<1	<1	0
Distúrbios músculo-esqueléticos e do tecido conjuntivo	Muito comum	Mialgia	10	12	13	<1	<1	<1	10	<1	<1	<1
	Muito comum	Artralgia	8	10	8	<1	0	<1	7	<1	1	0
	Comum	Espasmos musculares	9	9	30	0	<1	1	8	<1	<1	0
	Comum	Dor nos ossos	4	5	4	0	<1	<1	6	<1	<1	0
	Comum	Dor nas extremidades	5	3	8	<1	<1	<1	5	<1	<1	<1
Distúrbios gerais e no local de administração	Muito comum	Fadiga	12	11	13	0	<1	1	17	1	1	<1
	Comum	Astenia	9	5	9	<1	<1	0	6	0	0	0
	Comum	Edema periférico	5	7	18	<1	0	0	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 os termos com 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 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 14 descreve os eventos adversos não hematológicos mais frequentemente observados neste estudo.

Tabela 14

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
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 15 sumariza os eventos adversos hematológicos observados.

Tabela 15

Evento Adversos %	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®, que servem como base para as indicações listadas, 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 muito comuns ($\geq 1/10$) não incluídos na Tabela 13 também são relatados. As reações adversas foram incluídas com base na relevância clínica e classificadas em ordem decrescente de gravidade dentro de cada categoria, obtidas a partir de dois estudos clínicos: 1-) análise de 60 meses para Ph+ LMC-FC recém diagnosticada; 2-) análise de 24 meses para LMC Ph+-FC e LMC-FA resistente ou intolerante.

Infecções e infestações

Comum:	Foliculite, infecção do trato respiratório superior (incluindo faringite, nasofaringite, rinite).
Incomum:	Pneumonia, bronquite, infecção do trato urinário, herpes, candidíase (incluindo candidíase oral), gastroenterite.
Frequências desconhecidas:	Sepse, abscesso subcutâneo, abscesso anal, furúnculo, tinea pedis, reativação da hepatite B.

Neoplasma benigno, maligno e inespecífico

Comum:	Papiloma cutâneo
Frequências desconhecidas:	Papiloma oral, paraproteinemia

Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático

Comum:	Leucopenia, eosinofilia, neutropenia febril, pancitopenia, linfopenia.
Frequências desconhecidas:	Trombocitemia, leucocitose.

Distúrbios do sistema imune

Frequências desconhecidas:	Hipersensibilidade
----------------------------	--------------------

Distúrbios endócrinos

Incomum:	Hipertireoidismo, hipotireoidismo.
Frequências desconhecidas:	Hiperparatiroidismo secundário, tireoidite.

Distúrbios metabólicos e nutricionais

Muito Comum:	Hipofosfatemia (incluindo diminuição do fósforo sanguíneo)
Comum:	Alterações hidroeletrólíticas (incluindo hipomagnesemia, hipercalemia, hipocalemia, hiponatremia, hipocalcemia, hipercalcemia, hiperfosfatemia), diabetes melitus, hiperglicemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia.
Incomum:	Gota, desidratação, aumento do apetite, dislipidemia.
Frequências desconhecidas:	Hiperuricemia, hipoglicemia.

Distúrbios psiquiátricos

Comum:	Depressão, insônia, ansiedade.
Frequências desconhecidas:	Desorientação, estado de confusão, amnésia, disforia.

Distúrbios do sistema nervoso

Comum:	Tontura, neuropatia periférica, hipoestesia, parestesia.
Incomum:	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

Comum:	Hemorragia ocular, edema periorbital, prurido nos olhos, conjuntivite, olhos secos (incluindo xerofalmlia).
Incomum:	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, <i>tinnitus</i> .

Distúrbios cardíacos

Comum:	<i>Angina pectoris</i> , arritmia (incluindo bloqueio atrioventricular, <i>flutter</i> cardíaco, extrassístoles, fibrilação atrial, taquicardia, bradicardia), palpitações, prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma.
Incomum:	Insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, derrame pericárdico, doença coronariana, cianose, sopro cardíaco.
Frequências desconhecidas:	Disfunção ventricular, pericardite, diminuição da fração de ejeção.

Distúrbios vasculares

Comum:	Hipertensão, rubor.
Incomum:	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

Comum:	Dispneia, dispneia aos esforços, epistaxe, tosse, disfonia.
Incomum:	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

Comum:	Pancreatite, desconforto abdominal, distensão abdominal, dispepsia, disgeusia, flatulência.
Incomum:	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, hemorroida, hérnia de hiato, hemorragia retal, gengivite.

Distúrbios hepatobiliares

Muito Comum:	Hiperbilirrubinemia (incluindo bilirrubina sanguínea aumentada).
Comum:	Função hepática anormal
Incomum:	Hepatotoxicidade, hepatite tóxica, icterícia.
Frequências desconhecidas:	Colestase, hepatomegalia.

Afecções da pele e dos tecidos subcutâneos

Comum:	Suor noturno, eczema, urticária, hiperidrose, contusão, acne, dermatite (incluindo alérgica, esfoliativa e acneiforme).
Incomum:	<i>rash</i> (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, petéquias, fotossensibilidade, bolhas, cisto dermoide, hiperplasia sebácea, atrofia da pele, descoloração da pele, esfoliação da pele, hiperpigmentação da pele, hipertrofia da pele, hiperqueratose.

Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos

Comum:	Dor musculoesquelética no tórax, dor musculoesquelética, dor nas costas, dor no pescoço, dor nos flancos, fraqueza muscular.
Incomum:	Rigidez muscular, edema articular.
Frequências desconhecidas:	Artrite

Distúrbios renais e urinários

Comum:	Poliúria
Incomum:	Disúria, urgência para urinar, noctúria.
Frequências desconhecidas:	Insuficiência renal, hematúria, incontinência urinária, cromatúria.

Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas

Incomum:	Dor nas mamas, ginecomastia, disfunção erétil.
Frequências desconhecidas:	Endurecimento da mama, menorragia, inchaço dos mamilos.

Distúrbios gerais e reações no local da administração

Comum:	Pirexia, dor no peito (incluindo dor no peito não cardíaca), dor, desconforto no peito, mal-estar.
Incomum:	Edema de face, edema gravitacional, sintomas de gripe, calafrios, sensação de mudança de temperatura (incluindo sensação de calor, sensação de frio).
Frequências desconhecidas:	Edema localizado.

Investigações

Muito Comum:	Alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentado, lipase aumentada, colesterol lipoproteico (incluindo de baixa e alta densidade) aumentado, colesterol total aumentado, triglicérides sanguíneos aumentados.
Comum:	Hemoglobina reduzida, amilase sanguínea aumentada, gama-glutamiltansferase aumentada, creatina fosfoquinase sanguínea aumentada,

	fosfatase alcalina sanguínea aumentada, insulina sanguínea aumentada, perda de peso, aumento de peso, globulinas diminuídas.
Incomum:	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 apresentadas na Tabela 16.

Tabela 16 Reações adversas de Grau 3/4 – Alterações laboratoriais

	LMC Ph+-FC recém-diagnosticada			LMC Ph+-FC e LMC-FA após falha ou intolerância	
	Tasigna 300 mg 2 x ao dia n = 279 %	Tasigna 400 mg 2 x ao dia n = 277 %	matinibe 400 mg 1 x ao dia n = 280 %	Tasigna 400 mg LMC-FC 2 x ao dia n = 321 %	Tasigna 400 mg LMC-FA 2 x ao dia n = 137 %
Parâmetros hematológicos					
Mielossupressão:					
- neutropenia	12	11	22	31	42
- trombocitopenia	10	12	9	30	42
- anemia	4	5	6	11	27
Parâmetros bioquímicos					
- creatinina elevada	0	0	< 1	1	< 1
- lipase elevada	9	10	4	18	18
- SGOT (AST) elevada	1	3	1	3	2
- SGPT (ALT) elevada	4	9	3	4	4
- hipofosfatemia	8	10	10	17	15
- bilirrubina (total) elevada	4	9	< 1	7	9
- glicose elevada	7	7	< 1	12	6
- colesterol (total) elevado	0	1	0	*	*
- triglicérides elevados	0	< 1	0	*	*

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

*Parâmetro não coletado.

Descontinuação do tratamento em pacientes com LMC Ph+-FC que tenham atingido resposta molecular profunda sustentada

Após a descontinuação do tratamento com Tasigna® no âmbito de tentativa de remissão livre de tratamento (TFR), sintomas musculoesqueléticos (por exemplo, mialgia, dores nas extremidades, artralgia, dor óssea, dor na coluna ou dor musculoesquelética), foram relatados com mais frequência do que antes da descontinuação do tratamento no primeiro ano, conforme observado na Tabela 17. A taxa de novos sintomas osteomusculares geralmente diminuiu no segundo ano após a descontinuação do tratamento.

Em um estudo clínico de fase II com pacientes com LMC Ph+-FC recém-diagnosticada (n=190), os sintomas musculoesqueléticos foram relatados com mais frequência do que antes da descontinuação do tratamento no primeiro ano, enquanto a taxa de novos eventos geralmente diminuiu no segundo ano após a descontinuação do tratamento e continua a diminuir ao longo dos anos até o terceiro ano após a descontinuação (16,0% no ano antes da descontinuação e 40,4%, 9,6%, 4,3% do primeiro ao terceiro ano após a descontinuação do nilotinibe).

Em um estudo clínico de fase II com pacientes com LMC Ph+-FC em tratamento com Tasigna® e previamente tratados com imatinibe (n=126), sintomas musculoesqueléticos dentro de um ano da descontinuação foram reportados em 42,1% versus 14,3% dos anos anteriores, durante o tratamento com Tasigna®.

Tabela 17 Sintomas musculoesqueléticos que ocorrem com a descontinuação do tratamento no contexto de remissão livre de tratamento (TFR)

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

As seguintes reações adversas foram derivadas de experiência pós-comercialização com Tassigna® via relatos de casos espontâneos, casos da literatura, programas de acesso expandido, e outros estudos clínicos além dos estudos globais de registro. Como estas reações foram relatadas voluntariamente a partir de uma população de tamanho incerto, não é sempre possível ter uma estimativa confiável de sua frequência ou estabelecer uma relação causal a exposição ao nilotinibe.

Frequência desconhecida: síndrome da lise tumoral, paralisia facial.

	Período de TFR inteiro em todos os pacientes em TFR				Por intervalo de tempo, em subconjunto de pacientes em TFR superior a 96 semanas									
	N	Acompanha- mento mediano em TFR	Pacientes com sintomas musculoesqueléti- cos		N	Ano anterior a Descontinuação de Tassigna		1º ano após a Descontinuação de Tassigna		2º ano após a Descontinuação de Tassigna		3º ano após a Descontinuação de Tassigna		
			Todos os graus %	Grau 3/4 %		Todos os graus %	Grau 3/4 %	Todos os graus %	Grau 3/4 %	Todos os graus %	Grau 3/4 %	Todos os graus %	Grau 3/4 %	
Pacientes com LMC Ph+ -FC														
Recém- diagnosticados	190	75,9	31,1	1,1	94	16,0	0	40,4	2,1	9,6	0	4,3	0	
Previamente tratados com imatinibe	126	139,3	45,2	2,4	68	10,3	0	51,5	2,9	19,1	1,5	11,8	0	

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica e nova concentração no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Relatos isolados de superdose intencional com nilotinibe foram relatados, nos quais um número inespecífico de cápsulas de Tassigna® 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

Embalado por: Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suíça ou Lek d.d., Pe Proizvodnja Lendava, Eslovênia (vide cartucho).

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 29/01/2021.



CDS 18.05.20
2020-PSB/GLC-1097-s
VPS18