ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tasigna 50 mg cápsulas
Tasigna 150 mg cápsulas
Tasigna 200 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Tasigna 50 mg cápsulas

Uma cápsula contém 50 mg de nilotinib (como cloridrato monohidratado).

Excipiente com efeito conhecido
Uma cápsula contém 39,03 mg de lactose monohidratada.

Tasigna 150 mg cápsulas

Uma cápsula contém 150 mg de nilotinib (como cloridrato monohidratado).

Excipiente com efeito conhecido
Uma cápsula contém 117,08 mg de lactose monohidratada.

Tasigna 200 mg cápsulas

Uma cápsula contém 200 mg de nilotinib (como cloridrato monohidratado).

Excipiente com efeito conhecido
Uma cápsula contém 156,11 mg de lactose monohidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula

Tasigna 50 mg cápsulas

Pó branco a amarelado em cápsulas de gelatina dura com cabeça vermelha opaca e corpo amarelo claro opaco, de tamanho 4 com impressão radial “NVR/ABL”, em preto na cabeça.

Tasigna 150 mg cápsulas

Pó branco a amarelado em cápsulas de gelatina dura vermelho opaco, de tamanho 1 com impressão axial “NVR/BCR”, em preto.

Tasigna 200 mg cápsulas

Pó branco a amarelado em cápsulas de gelatina dura amarelo claro opaco, de tamanho 0 com impressão axial “NVR/TKI”, em vermelho.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tasigna é indicado para o tratamento de:
- doentes adultos e pediátricos com Leucemia Mieloide Crónica (LMC) positiva para o cromossoma Filadélfia em fase crónica recém-diagnosticada,
- doentes adultos com LMC positiva para o cromossoma Filadélfia em fase crónica e fase acelerada, com resistência ou intolerância a terapêutica anterior, incluindo imatinib. Não estão disponíveis dados de eficácia na LMC em crise blástica (LMC-CB),
- doentes pediátricos com LMC positiva para o cromossoma Filadélfia em fase crónica, com resistência ou intolerância a terapêutica anterior, incluindo imatinib.

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica deve ser iniciada por um médico com experiência no diagnóstico e tratamento de doentes com LMC.

Posologia

A terapêutica deve continuar enquanto continuarem os benefícios para o doente ou até ocorrer toxicidade inaceitável.

Se for omitida uma dose, o doente não deve tomar uma dose adicional, mas deve tomar a próxima dose prescrita como habitualmente.

Posologia para doentes adultos com LMC positiva para o cromossoma Filadélfia
A dose recomendada é:
- 300 mg duas vezes por dia na LMC recém-diagnosticada em fase crónica,
- 400 mg duas vezes por dia em doentes com LMC em fase crónica e fase acelerada, com resistência ou intolerância a terapêutica anterior.

Posologia para doentes pediátricos com LMC positiva para o cromossoma Filadélfia
A posologia em doentes pediátrios é individualizada e baseada na área de superfície corporal (mg/m^2). A dose recomendada de nilotinib é 230 mg/m^2 duas vezes por dia, arredondados para a dose de 50 mg mais próxima (até uma dose única máxima de 400 mg) (ver Tabela 1). Podem ser combinadas diferentes dosagens de cápsulas de Tasigna para obter a dose desejada.

Não existe experiência com o tratamento de doentes pediátricos com menos de 2 anos de idade. Não existem dados em doentes pediátricos recém-diagnosticados com menos de 10 anos de idade e os dados em doentes pediátricos resistentes ao imatinib ou intolerantes, com menos de 6 anos de idade são limitados.

Tabela 1 Esquema posológico pediátrico de nilotinib 230 mg/m^2 duas vezes por dia

Área de Superfície Corporal (ASC)	Dose em mg (duas vezes por dia)
Até 0,32 m^2	50 mg
0,33 – 0,54 m^2	100 mg
0,55 – 0,76 m^2	150 mg
0,77 – 0,97 m^2	200 mg
0,98 – 1,19 m^2	250 mg
1,20 – 1,41 m^2	300 mg
1,42 – 1,63 m^2	350 mg
≥1,64 m^2	400 mg

Doentes adultos com Leucemia Mieloide Crónica (LMC) positiva para o cromossoma Filadélfia em fase crónica que tenham sido tratados com nilotinib como terapêutica de primeira linha e que atingiram uma resposta molecular profunda sustentada (MR4.5)
A descontinuação do tratamento pode ser considerada em doentes adultos elegíveis com Leucemia Mieloide Crónica (LMC) positiva para o cromossoma Filadélfia (Ph+) em fase crónica recém – diagnosticada que tenham sido tratados com nilotinib 300 mg duas vezes por dia durante um período mínimo de 3 anos se for mantida uma resposta molecular profunda durante pelo menos um ano imediatamente antes da descontinuação do tratamento. A descontinuação do tratamento com nilotinib deve ser iniciada por um médico com experiência no tratamento de doentes com LMC (ver secções 4.4 e 5.1).

Os doentes elegíveis que descontinuem o tratamento com nilotinib devem ter os níveis de transcritos BCR-ABL e o hemograma completo com contagem leucocitária diferencial monitorizados mensalmente durante um ano, de 6 em 6 semanas no segundo ano e de 12 em 12 semanas a partir daí. A monitorização dos níveis de transcritos BCR-ABL deve ser feita com um teste validado para medir os níveis de resposta molecular na *International Scale* (IS) com uma sensibilidade de pelo menos MR4.5 (BCR-ABL/ABL ≤0,0032% IS).

Para doentes que perderam MR4 (MR4=BCR-ABL/ABL ≤0,01%IS) mas não RMM (RMM=BCR-ABL/ABL ≤0,1%IS) durante a fase livre de tratamento, os níveis de transcritos BCR-ABL devem ser monitorizados a cada 2 semanas até que os níveis de BCR-ABL voltem a um intervalo entre MR4 e MR4.5. Os doentes que mantenham níveis de BCR-ABL entre RMM e MR4 durante um mínimo de 4 avaliações consecutivas podem voltar ao esquema de monitorização original.

Os doentes que perderem RMM devem reiniciar o tratamento dentro de 4 semanas após saber-se que ocorreu perda de remissão. O tratamento com nilotinib deve ser reiniciado com 300 mg duas vezes por dia ou com uma dose reduzida de 400 mg uma vez por dia se o doente tiver tido uma redução de dose antes da descontinuação do tratamento. Os doentes que reiniciarem o tratamento com nilotinib devem monitorizar os níveis de transcritos BCR-ABL mensalmente até a RMM ter sido restabelecida e de 12 em 12 semanas a partir daí (ver secção 4.4).

Doentes adultos com Leucemia Mieloide Crónica (LMC) positiva para o cromossoma Filadélfia em fase crónica que atingiram uma resposta molecular profunda sustentada (MR4.5) sob nilotinib após terapêutica anterior com imatinib
A descontinuação do tratamento pode ser considerada em doentes adultos com LMC (Ph+) positiva para o cromossoma Filadélfia em fase crónica que tenham sido tratados com nilotinib durante pelo menos 3 anos, se a resposta molecular profunda for mantida durante pelo menos um ano imediatamente antes da descontinuação do tratamento. A descontinuação do tratamento de nilotinib deve ser iniciada por um médico com experiência no tratamento de doentes com LMC (ver secções 4.4 e 5.1).

Os doentes elegíveis que descontinuem o tratamento com nilotinib devem ter os níveis de transcritos BCR-ABL e o hemograma completo com contagem leucocitária diferencial monitorizados mensalmente durante um ano, de 6 em 6 semanas no segundo ano e de 12 em 12 semanas a partir daí. A monitorização dos níveis de transcritos BCR-ABL deve ser feita com um teste validado para medir os níveis de resposta molecular na *International Scale* (IS) com uma sensibilidade de pelo menos MR4.5 (BCR-ABL/ABL ≤0,0032% IS).

Os doentes com perda confirmada de MR4 (MR4= BCR-ABL/ABL ≤0,01%IS) durante a fase livre de tratamento (duas medições consecutivas separadas por pelo menos 4 semanas mostrando perda de MR4) ou perda de resposta molecular *major* (RMM=BCR-ABL/ABL ≤0.1%IS) irá desencadear o reinício do tratamento dentro de 4 semanas após conhecimento de que ocorreu perda de remissão. O tratamento com nilotinib deve ser reiniciado com 300 mg ou 400 mg duas vezes por dia. Os doentes que reiniciarem tratamento com nilotinib devem ter os níveis de transcritos BCR-ABL monitorizados mensalmente até que o nível prévio de resposta molecular *major* ou MR4 esteja restabelecido e de 12 em 12 semanas a partir daí (ver secção 4.4)

Ajustes ou modificações da dose
Pode ser necessário suspender temporariamente e/ou reduzir a dose de Tasigna em caso de toxicidade hematológica (neutropenia, trombocitopenia) que não estejam relacionadas com a leucemia subjacente (ver Tabela 2).

Tabela 2 Ajustes da doses para a neutropenia e trombocitopenia

Doentes adultos com LMC em fase crónica recém-diagnosticada a 300 mg duas vezes por dia e LMC em fase crónica com resistência ou intolerância ao imatinib, a 400 mg duas vezes por dia	ANC* <1,0 x 10^9/l e/ou plaquetas <50 x 10^9/l	1. O tratamento com nilotinib deve ser interrompido e as contagens hematológicas monitorizadas. 2. O tratamento deve ser reiniciado após 2 semanas na dose anterior se ANC >1,0 x 10^9/l e/ou plaquetas >50 x 10^9/l. 3. Se as contagens hematológicas se mantiverem baixas, poderá ser necessária uma redução da dose para 400 mg uma vez por dia.
Doentes adultos com LMC em fase acelerada com resistência ou intolerância ao imatinib a 400 mg duas vezes por dia	ANC* <0,5 x 10^9/l e/ou contagem de plaquetas <10 x 10^9/l	1. O tratamento com nilotinib deve ser interrompido e as contagens hematológicas monitorizadas. 2. O tratamento deve ser reiniciado após 2 semanas na dose anterior se ANC >1,0 x 10^9/l e/ou plaquetas >20 x 10^9/l. 3. Se as contagens hematológicas se mantiverem baixas, poderá ser necessária uma redução da dose para 400 mg uma vez por dia.
Doentes pediátricos com LMC em fase crónica recém-diagnosticada em fase crónica a 230 mg/m^2 duas vezes por dia e LMC em fase crónica com resistência ou intolerância ao imatinib a 230 mg/m^2 duas vezes por dia	ANC* <1,0 x 10^9/l e/ou contagem de plaquetas <50 x 10^9/l	1. O tratamento com nilotinib deve ser interrompido e as contagens hematológicas monitorizadas. 2. O tratamento deve ser reiniciado após 2 semanas na dose anterior se ANC >1,5 x 10^9/l e/ou plaquetas >75 x 10^9/l. 3. Se as contagens hematológicas se mantiverem baixas, poderá ser necessária uma redução da dose para 230 mg/m^2 uma vez por dia. 4. Se o evento ocorrer após a redução da dose, considerar a descontinuação do tratamento.

*ANC = contagem absoluta de neutrófilos

Se se desenvolver toxicidade não-hematológica moderada ou grave clinicamente significativa, o tratamento deve ser interrompido e os doentes devem ser monitorizados e tratatados em conformidade. Se a dose anterior for 300 mg duas vezes por dia em doentes adultos com LMC em fase crónica recém-diagnosticada, ou 400 mg duas vezes por dia em doentes adultos com LMC em fase crónica ou acelerada, com resistência ou intolerância a imatinib, ou 230 mg/m^2 duas vezes por dia em doentes pediátricos, o tratamento pode ser retomado com 400 mg uma vez por dia em doentes adultos e com 230 mg/m^2, uma vez por dia, em doentes pediátricos, uma vez que a toxicidade tenha cessado. Se a dose anterior for 400 mg uma vez por dia em doentes adultos ou 230 mg/m^2 uma vez por dia em doentes pediátricos, o tratamento deve ser interrompido. Se clinicamente apropriado, deverá ser considerado novo aumento da dose para a dose inicial de 300 mg duas vezes por dia em doentes adultos com LMC em fase crónica recém-diagnosticada ou para 400 mg duas vezes por dia em doentes adultos com LMC em fase crónica ou fase acelerada, com resistência ou intolerância ao imatinib ou para 230 mg/m^2 duas vezes por dia em doentes pediátricos.

Lipase sérica elevada: Para elevações da lipase sérica de Grau 3-4, em doentes adultos as doses devem ser reduzidas para 400 mg uma vez por dia ou interrompidas. Em doentes pediátricos, o tratamento deve ser interrompido até que o evento retorne a Grau ≤1. Depois, se a dose anterior era 230 mg/m^2 duas vezes por dia, o tratamento pode ser retomado com 230 mg/m^2 uma vez por dia. Se a dose anterior era 230 mg/m^2 uma vez por dia, o tratamento deve ser interrompido. Os níveis de lipase sérica devem ser testados mensalmente ou conforme indicado clinicamente (ver secção 4.4).

Bilirrubina e transaminases hepáticas elevadas: Para elevações de Grau 3-4 de bilirrubina e transaminases hepáticas em doentes adultos, as doses devem ser reduzidas para 400 mg uma vez por dia ou interrompidas. Para elevações de Grau ≥2 de bilirrubina ou Grau ≥3 de transaminases hepáticas em doentes pediátricos, o tratamento deve ser interrompido até que os níveis retornem a Grau ≤1. Depois, se a dose anterior era 230 mg/m^2 duas vezes por dia, o tratamento pode ser retomado com 230 mg/m^2 uma vez por dia. Se a dose anterior era 230 mg/m^2 uma vez por dia e a recuperação para Grau ≤1 demorar mais de 28 dias, o tratamento deve ser interrompido. Os níveis de bilirubina e transaminases hepáticas devem ser testadas mensalmente ou conforme indicado clinicamente.

Populações especiais

Idosos
Aproximadamente 12% dos indivíduos envolvidos no estudo de Fase III em doentes com LMC em fase crónica recém-diagnosticada e aproximadamente 30% dos indivíduos envolvidos no estudo de Fase III em doentes com LMC em fase crónica e fase acelerada, com resistência ou intolerância ao imatinib tinham 65 anos de idade ou mais. Não foram observadas diferenças consideráveis no que respeita a segurança e eficácia em doentes ≥65 anos de idade quando comparados com doentes adultos com idades entre 18 e 65 anos.

Compromisso renal
Não foram efetuados ensaios clínicos em doentes com compromisso renal.
Uma vez que o nilotinib e os seus metabolitos não são excretados pelos rins, não se prevê uma diminuição da depuração corporal total em doentes com compromisso renal.

Compromisso hepático
O compromisso hepático tem um efeito modesto na farmacocinética do nilotinib. Não são necessários ajustes da dose em doentes com compromisso hepático. No entanto, os doentes com compromisso hepático devem ser tratados com precaução (ver secção 4.4).

Distúrbios cardíacos
Nos ensaios clínicos foram excluídos doentes com doença cardíaca não controlada ou significativa (ex., enfarte do miocárdio recente, insuficiência cardíaca congestiva, angina instável ou bradicardia clinicamente significativa). Devem ser tomadas precauções em doentes com distúrbios cardíacos relevantes (ver secção 4.4).

Têm sido notificados aumentos dos níveis de colesterol total em doentes tratados com nilotinib (ver secção 4.4). Devem ser determinados os perfis lipídicos antes de iniciar o tratamento com nilotinib, avaliados 3 e 6 meses após o início da terapêutica e pelo menos anualmente durante o tratamento crónico e durante o tratamento.

Têm sido notificados aumentos dos níveis de glucose sanguínea em doentes tratados com nilotinib (ver secção 4.4). Devem ser avaliados os níveis de glucose sanguínea antes de iniciar o tratamento com nilotinib e monitorizados durante o tratamento.

População pediátrica
A segurança e eficácia de Tasigna em doentes pediátricos com LMC positiva para o cromossoma Filadélfia em fase crónica, com idades dos 2 anos a menos de 18 anos de idade foram estabelecidas (ver secções 4.8, 5.1 e 5.2). Não existe experiência em doentes pediátricos com menos de 2 anos de idade ou em doentes pediátricos com LMC positiva para o cromossoma Filadélfia em fase acelerada ou crise blástica. Não existem dados em doentes pediátricos com menos de 10 anos de idade recém--diagnosticados e existem dados limitados em doentes pediátricos com menos de 6 anos de idade com resistência ou intolerância ao imatinib.

Modo de administração

Tasigna deve ser tomado duas vezes por dia com um intervalo de aproximadamente 12 horas e não pode ser tomado com alimentos. As cápsulas devem ser engolidas inteiras com água. Não devem ser ingeridos alimentos 2 horas antes da dose e nem durante pelo menos uma hora após a toma do medicamento.

Para doentes com dificuldade em engolir as cápsulas, o conteúdo das cápsulas pode ser disperso numa colher de chá com sumo de maçã (puré de maçã) e deve ser tomado imediatamente. Não deverá ser usada mais do que uma colher de chá com o sumo de macã, nem outro alimento que não seja o sumo de maçã (ver secções 4.4 e 5.2).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Mielossupressão

O tratamento com nilotinib está associado com (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria Grau 3 e 4) trombocitopenia, neutropenia e anemia. A ocorrência foi mais frequente em doentes com LMC com resistência ou intolerância ao imatinib, em particular em doentes com LMC em fase acelerada. Deverão ser efetuadas contagens sanguíneas completas a cada duas semanas durante os primeiros 2 meses e mensalmente a partir de então, ou conforme clinicamente indicado. A mielossupressão foi geralmente reversível e normalmente controlada pela suspensão temporária de Tasigna ou pela redução da dose (ver secção 4.2).

Prolongamento QT

Nilotinib mostrou prolongar a repolarização ventricular cadíaca medida pelo intervalo QT num ECG de uma forma dependente da concentração em doentes adultos adultos e pediátricos.

No estudo de Fase III com doentes com LMC em fase crónica recém-diagnosticada a receber 300 mg de nilotinib duas vezes por dia, a alteração desde o valor inicial no tempo médio do intervalo QTcF no estado estacionário foi de 6 ms. Nenhum doente teve um intervalo QTcF>480 ms. Não foram observados episódios de *torsade de pointes*.

No estudo de Fase II com doentes com LMC resistentes ou intolerantes ao imatinib em fase crónica e fase acelerada a receber 400 mg de nilotinib duas vezes por dia, a alteração desde o valor inicial no tempo médio do intervalo QTcF no estado estacionário foi de 5 e 8 ms, respectivamente. Foi observado um QTcF >500 ms em <1% destes doentes. Em ensaios clínicos não foram observados episódios de *torsade de pointes*.

Num estudo em voluntários saudáveis com exposições que foram comparáveis às exposições observadas em doentes, a variação do tempo médio subtraído do placebo, a partir do valor inicial, foi de 7 ms (CI ± 4 ms). Nenhum indivíduo teve um valor de QTcF >450 ms. Adicionalmente, não foram observadas arritmias clinicamente relevantes durante o estudo. Em particular, não foram observados episódios de *torsade de pointes* (transitórios ou contínuos).

Pode ocorrer prolongamento significativo do intervalo QT quando o nilotinib é tomado de forma não adequada com inibidores fortes do CYP3A4 e/ou medicamentos que se saiba terem potencial para prolongar o intervalo QT e/ou alimentos (ver secção 4.5). A presença de hipocaliemia e hipomagnesemia pode aumentar este efeito. O prolongamento do intervalo QT pode expôr os doentes a riscos com resultados fatais.

Tasigna deve ser usado com precaução em doentes que tenham ou que estejam em risco de desenvolver prolongamento do intervalo QTc, como sejam:
- com síndrome congénito de prolongamento QT longo
- com doença cardíaca não controlada ou significativa, incluindo enfarte do miocárdio recente, insuficiência cardíaca congestiva, angina instável ou bradicardia clinicamente significativa
- que tomem medicamentos antiarritmícos ou outras substâncias que levem ao prolongamento QT.

É aconselhável monitorizar o efeito no intervalo QTc e recomenda-se a realização de um ECG antes de se iniciar a terapêutica com nilotinib ou conforme indicado clinicamente. A hipocaliemia ou hipomagnesemia devem ser corrigidas antes de se iniciar a administração de Tasigna e devem ser monitorizadas regularmente durante a terapêutica.

Morte Súbita

Foram notificados casos pouco frequentes (0,1 a 1%) de morte súbita em doentes com LMC em fase crónica ou fase acelerada, com resistência ou intolerância ao imatinib, com história médica prévia de doença cardíaca ou fatores de risco cardíaco significativos. Em adição à doença maligna de base, estavam frequentemente presentes comorbilidades e medicação concomitante. Anomalias da repolarização ventricular podem ter sido fatores contribuintes. Não foram notificados casos de morte súbita no estudo de Fase III em doentes com LMC em fase crónica recém-diagnosticada.

Retenção de líquidos e edema

Formas graves de retenção de líquidos relacionada com o medicamento, tais como derrame pleural, edema pulmonar e derrame pericárdico foram observados com pouca frequência (0,1 a 1%) num estudo de Fase III envolvendo doentes recém-diagnosticados com LMC. Observaram-se acontecimentos semelhantes em notificações pós-comercialização. O aumento de peso inesperado, rápido deve ser cuidadosamente investigado. Se surgirem sinais de retenção de líquidos grave durante o tratamento com nilotinib, a etiologia deve ser avaliada e os doentes tratados em conformidade (ver secção 4.2 para instruções sobre gestão de toxicidades não hematológicas).

Acontecimentos cardiovasculares

Foram notificados acontecimentos cardiovasculares num estudo aleatorizado de Fase III em doentes recém diagnosticados com LMC e em notificações pós-comercialização. Neste estudo clínico com uma mediana de tempo em tratamento de 60,5 meses, os casos de acontecimentos cardiovasculares de Grau 3-4 incluíram doença arterial oclusiva periférica (1,4% e 1,1% com 300 mg e 400 mg de nilotinib duas vezes por dia, respetivamente), doença isquémica do coração (2,2% e 6,1%, com 300 mg e 400 mg de nilotinib duas vezes por dia, respetivamente) e acontecimentos cerebrovasculares isquémicos (1,1% e 2,2% com 300 mg e 400 mg de nilotinib duas vezes por dia, respetivamente). Os doentes devem ser aconselhados a procurar assistência médica imediata se sentirem sinais ou sintomas de acontecimentos cardiovasculares agudos. O estado cardiovascular dos doentes deve ser avaliado e os fatores de risco cardiovascular monitorizados e geridos de forma ativa durante a terapêutica com nilotinib, em conformidade com as diretrizes padrão. Deve ser prescrita terapêutica apropriada para gestão de fatores de risco cardiovascular (ver secção 4.2 para instruções sobre gestão de toxicidades não hematológicas).

Reativação da Hepatite B

A reativação da Hepatite B ocorreu em doentes portadores crónicos do vírus depois de estes terem recebido tratamento com inibidores das tirosinacinases BCR-ABL. Alguns destes casos resultaram em insuficiência hepática aguda ou hepatite fulminante levando ao transplante do fígado ou à morte.

Antes de iniciarem o tratamento com nilotinib os doentes devem realizar testes para a presença de infeção por VHB. Devem ser consultados especialistas em doenças hepáticas e no tratamento da Hepatite B antes de se iniciar o tratamento em doentes com serologia positiva para Hepatite B (incluindo os doentes com a doença ativa) e em doentes que obtenham um teste positivo de infeção por VHB durante o tratamento. Os portadores de VHB que necessitem de tratamento com nilotinib devem ser cuidadosamente monitorizados para deteção de sinais e sintomas de infeção ativa por VHB ao longo de toda a terapêutica e durante vários meses após o fim da mesma (ver secção 4.8).

Monitorização especial de doentes adultos com LMC Ph+ em fase crónica que atingiram uma resposta molecular profunda sustentada

Eligibilidade para descontinuação do tratamento
Doentes elegíveis que tenham confirmação da expressão de transcritos típicos BCR-ABL, e13a2/b2a2 ou e14a2/b3a2, podem ser considerados para descontinuação de tratamento. Os doentes devem ter transcitos BCR-ABL típicos que permitam a quantificação de BCR-ABL, a avaliação da profundidade da resposta molecular e a determinação de uma possível perda de remissão molecular após descontinuação de tratamento com nilotinib.

Monitorização de doentes que tenham interrompido o tratamento
A monitorização frequente dos níveis de transcritos BCR-ABL em doentes elegíveis para descontinuação de tratamento deve ser realizada com um teste de diagnóstico quantitativo validado para medição de níveis de resposta molecular com sensibilidade de pelo menos MR4.5 (BCR-ABL/ABL ≤0,0032% IS). Os níveis de transcritos BCR-ABL devem ser avaliados antes e durante a descontinuação do tratamento (ver secções 4.2 e 5.1).

A perda de resposta molecular *major* (RMM=BCR-ABL/ABL ≤0,1%IS) em doentes com LMC tratados com nilotinib como terapêutica de primeira ou segunda linha, ou a perda confirmada de MR4 (duas medições consecutivas separadas por pelo menos 4 semanas mostrando perda de MR4 (MR4=BCR-ABL/ABL ≤0,01%IS)) em doentes com LMC tratados com nilotinib como terapêutica de segunda linha irá desencadear o reinício do tratamento dentro de 4 semanas após conhecimento de que ocorreu perda de remissão. Pode ocorrer remissão molecular durante a fase livre de tratamento, e resultados a longo termo não estão ainda disponíveis. Assim, é crucial efetuar monitorização frequente dos níveis de transcritos BCR-ABL e hemograma completo com contagem leucocitária diferencial para deteção de possível perda de remissão (ver secção 4.2). Para doentes que não atinjam RMM três meses após o re-início do tratamento, deve ser efetuado teste para a mutação de domínio da BCR-ABL cinase.

Análises laboratoriais e monitorização

Lipidemia
Num estudo de Fase III em doentes com LMC recentemente diagnosticada, 1,1% dos doentes tratados com 400 mg de nilotinib duas vezes por dia apresentaram um aumento do colesterol total de Grau 3-4; não se observaram contudo, aumentos de Grau 3-4 no grupo da dose de 300 mg duas vezes por dia. Recomenda-se que os perfís lipídicos sejam determinados antes do início da terapêutica com nilotinib, avaliados 3 e 6 meses após início do tratamento e pelo menos anualmente durante o tratamento crónico (ver secção 4.2). Se for necessário um inibidor da HMG-CoA redutase (um agente para redução de lípidos), ver secção 4.5 antes de iniciar o tratamento dado que certos inibidores da HMG-CoA redutase são também metabolizados pela via da CYP3A4.

Glicemia
Num estudo de fase III em doentes com LMC recentemente diagnosticada, 6,9% e 7,2% dos doentes tratados com 400 mg de nilotinib e 300 mg de nilotinib duas vezes por dia, respetivamente, apresentaram um aumento da glucose de Grau 3-4. Recomenda-se que os níveis de glucose sejam analisados antes do início da terapêutica com Tasigna e monitorizados durante o tratamento, conforme clinicamente indicado (ver secção 4.2). Se os resultados do teste permitirem o tratamento, os médicos devem seguir os padrões locais de prática clínica e as *guidelines* de tratamento.

Interações medicamentosas

A administração de Tasigna com agentes que são inibidores fortes da CYP3A4 (incluindo, mas não limitado a, cetoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, ritonavir) deve ser evitada. Se for necessário o tratamento com qualquer um destes agentes, recomenda-se que a terapêutica com nilotinib seja interrompida, se possível (ver secção 4.5). Se a interrupção transitória do tratamento não for possível, é indicada a monitorização cuidadosa do indivíduos quanto ao prolongamento do intervalo QT (ver secções 4.2, 4.5 e 5.2).

O uso concomitante de nilotinib com fármacos que sejam indutores potentes de CYP3A4 (por ex., fenitoína, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital e hipericão) poderá reduzir a exposição ao nilotinib de uma forma clinicamente significativa. Assim, em doentes a tomar nilotinib devem ser selecionados agentes terapêuticos alternativos com menor potencial para a indução da CYP3A4 para coadministração (ver secção 4.5).

Efeito dos alimentos

A biodisponibilidade do nilotinib é aumentada pelos alimentos. Tasigna não deve ser tomado conjuntamente com alimentos (ver secções 4.2 e 4.5) e deve ser tomado 2 horas após uma refeição. Não devem ser consumidos alimentos durante pelo menos uma horas após a toma. Deve ser evitado o sumo de toranja e outros alimentos reconhecidos como inibidores da CYP3A4. Para doentes com dificuldade em engolir as cápsulas, o conteúdo de cada cápsula pode ser disperso numa colher de chá com sumo de maçã e deve ser tomado imediatamente. Não deverá ser usada mais do que uma colher de chá com o sumo de maçã e sem outro alimento que não seja o sumo de maçã (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

O compromisso hepático tem um efeito moderado na farmacocinética de nilotinib. A administração de 200 mg de nilotinib em dose única resultou em aumentos da AUC de 35%, 35% e 19%, em indivíduos com compromisso hepático ligeiro, moderado e grave, respetivamente, comparada com um grupo controlo de indivíduos com função hepática normal. A C_{max} de nilotinib esperada no estado estacionário mostrou um aumento de 29%, 18% e 22%, respetivamente. Os ensaios clínicos excluíram doentes com alanina transaminase (ALT) e/ou aspartato transaminase (AST) >2,5 (ou >5, se relacionado com a doença) vezes o limite superior do intervalo normal e/ou bilirrubina total >1,5 vezes o limite superior do intervalo normal. O metabolismo do nilotinib é essencialmente hepático. Os doentes com compromisso hepático podem por isso ter exposição aumentada ao nilotinib e devem ser tratados com precaução (ver secção 4.2).

Lipase sérica

Foram observadas elevações da lipase sérica. Recomenda-se precaução em doentes com história anterior de pancreatite. Em caso de elevação da lipase sérica acompanhada de sintomas abdominais, a terapêutica com nilotinib deve ser interrompida e consideradas medidas de diagnóstico apropriadas para excluir pancreatite.

Gastrectomia total

A biodisponibilidade de nilotinib pode estar reduzida em doentes com gastrectomia total (ver secção 5.2). Deve ser considerado um seguimento mais frequente destes doentes.

Síndrome de lise tumoral

Devido à possível ocorrência da síndrome de lise tumoral (SLT), a correcção da desidratação clinicamente significativa e o tratamento de níveis elevados de ácido úrico são recomendados antes do início da terapêutica com nilotinib (ver secção 4.8).

Lactose

As cápsulas de Tasigna contêm lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

População pediátrica

Foram observadas anomalias laboratoriais de elevações ligeiras a moderadas, transitórias das aminotransferases e bilirrubina total em crianças com uma maior frequência do que em adultos, indicando um maior risco de hepatotoxicidade na população pediátrica (ver secção 4.8). A função hepática (níveis de bilirrubina e transaminases hepáticas) deve ser monitorizada mensalmente ou conforme clinicamente indicado. Elevações de bilirrubina e transaminases hepáticas devem ser geridas com suspensão temporária do nilotinib, redução da dose e/ou interrupção de nilotinib (ver secção 4.2). Num estudo em população pediátrica com LMC, foi documentado atraso no crescimento em doentes tratados com nilotinib (ver secção 4.8). Recomenda-se monitorização cuidadosa do crescimento em doentes sob tratamento com nilotinib.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Tasigna pode ser administrado em associação com fatores de crescimento hematopoiético tais como eritropoietina ou fator de crescimento de colónias de granulócitos (G-CSF), se clinicamente indicado. Pode ser administrado com hidroxiureia ou anagrelida, se clinicamente indicado.

O nilotinib é principalmente metabolizado no fígado sendo esperado que a CYP3A4 dê o maior contributo no metabolismo oxidativo. Nilotinib é também substrato para a bomba de efluxo multifármacos, glicoproteína-P (gp-P). Assim, a absorção e subsequente eliminação do nilotinib absorvido sistemicamente podem ser influenciadas por substâncias que afetem a CYP3A4 e/ou a gp-P.

Substâncias que podem aumentar as concentrações séricas do nilotinib

A administração concomitante de nilotinib com imatinib (um substrato e moderador da gp-P e da CYP3A4), teve um efeito ligeiramente inibitório na CYP3A4 e/ou na gp-P. A AUC de imatinib aumentou em 18% a 39%, e a AUC de nilotinib aumentou em 18% a 40%. É pouco provável que estas alterações sejam clinicamente importantes.

A exposição ao nilotinib em indivíduos saudáveis aumentou 3 vezes quando administrado em conjunto com cetoconazol, um forte inibidor da CYP3A4. Deve ser evitado o tratamento concomitante com inibidores fortes da CYP3A4, incluindo cetoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, claritromicina e telitromicina (ver secção 4.4). O aumento da exposição ao nilotinib pode ainda esperar-se com inibidores moderados do CYP3A4. Devem ser consideradas medicações concomitantes alternativas com inibição mínima ou ausência de inibição da CYP3A4.

Substâncias que podem diminuir as concentrações séricas do nilotinib

A rifampicina, um indutor potente do CYP3A4, diminui a C_{max} de nilotinib em 64% e reduz a AUC de nilotinib em 80%. A rifampicina e o nilotinib não devem ser utilizados concomitantemente.

A administração concomitante de outros fármacos que induzam a CYP3A4 (por ex.: fenitoína, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital e hipericão) poderá, da mesma forma, reduzir a exposição ao nilotinib de uma forma clinicamente relevante. Em doentes nos quais estejam indicados indutores da CYP3A4 deverão ser selectionados agentes alternativos com menor potencial de indução enzimático.

O nilotinib tem solubilidade dependente do pH, com menor solubilidade a um pH mais elevado. Em voluntários saudáveis a tomar 40 mg de esomeprazol uma vez por dia durante 5 dias, o pH gástrico aumentou de forma marcada, no entanto a absorção de nilotinib apenas diminuiu de forma modesta (diminuição de 27% na C_{max} e diminuição de 34% na $AUC_{0-\infty}$). Nilotinib pode ser utilizado concomitantemente com esomeprazol ou outros inibidores da bomba de protões, se necessário.

Num estudo em indivíduos saudáveis, não se observou alteração significativa na farmacocinética do nilotinib aquando da administração de uma dose única de 400 mg de nilotinib 10 horas depois e 2 horas antes de famotidina. Assim, quando é necessária a utilização concomitante de um bloqueador H2, este pode ser administrado aproximadamente 10 horas antes e aproximadamente 2 horas depois da dose de Tasigna.

No mesmo estudo, a administração de um antiácido (hidróxido de alumínio/hidróxido de magnésio/simeticone) 2 horas antes ou após uma administração única de 400 mg de nilotinib também não alterou a farmacocinética de nilotinib. Assim, se for necessário, um antiácido pode ser administrado aproximadamente 2 horas antes ou aproximadamente 2 horas após a administração de Tasigna.

Substâncias que podem ter a sua concentração sistémica alterada pelo nilotinib

In vitro, o nilotinib é um inibidor relativamente forte da CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 e UGT1A1, sendo o valor de Ki menor para a CYP2C9 (Ki=0,13 microM).

Um estudo de interação entre fármacos da dose única, em voluntários saudáveis, com 25 mg de varfarina – um substrato suscetível da CYP2C9, e 800 mg de nilotinib, não resultou em quaisquer alterações nos parâmetros farmacocinéticos da varfarina nem na farmacodinâmica da varfarina medidos através do tempo de protrombina (TP) e da razão normalizada internacional (*international normalised ratio*, INR). Não existem dados no estado estacionário. Este estudo sugere que entre o nilotinib e a varfarina, até uma dose de 25 mg de varfarina, é pouco provável que ocorra uma interação entre fármacos clinicamente significativa. Devido à falta de dados no estado estacionário, recomenda-se a monitorização dos marcadores farmacodinâmicos da varfarina (INR ou TP) após o início do tratamento com nilotinib (pelo menos durante as primeiras duas semanas).

Em doentes com LMC, o nilotinib administrado na dose de 400 mg duas vezes por dia durante 12 dias aumentou respetivamente 2,6 vezes e 2,0 vezes a exposição sistémica (AUC e C_{max}) do midazolam administrado por via oral (um substrato da CYP3A4). Nilotinib é um inibidor moderado da CYP3A4. Consequentemente, a exposição sistémica de outros medicamentos metabolizados principalmente pela CYP3A4 (por exemplo, certos inibidores da HMG CoA redutase) pode aumentar quando administrados concomitantemente com nilotinib. Pode ser necessária monitorização adequada e ajuste de dose para fármacos que são substratos da CYP3A4 e com um índice terapêutico estreito (incluindo mas não limitado a alfentanil, ciclosporina, diidroergotamina, ergotamina, fentanil, sirolímus e tacrolímus), quando co-administrados com nilotinib.

A combinação de nilotinib com estas estatinas, que são eliminadas sobretudo pela CYP3A4, pode aumentar o potencial de miopatia induzida por estatinas, incluindo rabdomiólise.

Medicamentos antiarrítmicos e outras substâncias que possam prolongar o intervalo QT

O nilotinib deve ser usado com precaução em doentes que tenham ou possam desenvolver prolongamento do intervalo QT, incluindo doentes a tomar medicamentos antiarrítmicos, tais como amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina e sotalol ou outros medicamentos que possam levar a um prolongamento do intervalo QT, tais como cloroquina, halofantrina, claritromicina, haloperidol, metadona e moxifloxacina (ver secção 4.4).

Interações com alimentos

A absorção e biodisponibilidade de nilotinib aumentam se for tomado com alimentos, resultando em concentrações séricas mais elevadas (ver secções 4.2, 4.4 e 5.2). Deve ser evitado o sumo de toranja e outros alimentos reconhecidos como inibidores da CYP3A4.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contracetivos altamente eficazes durante o tratamento com nilotinib e até duas semanas após o final do tratamento.

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de nilotinib em mulheres grávidas é limitada ou inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Tasigna não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que o estado clínico da mulher exija o tratamento com nilotinib. Se o medicamento for usado durante a gravidez, a doente deve ser informada do risco potencial para o feto.

Se uma mulher em tratamento com nilotinib considerar engravidar, deve ser considerada a descontinuação do tratamento com base nos critérios de eligibilidade para descontinuação do tratamento descritos nas secções 4.2 e 4.4. Existem dados limitados de gravidezes em doentes em interrupção terapêutica. Se a gravidez estiver planeada durante a interrupção terapêutica, a doente deve ser informada de uma potencial necessidade de re-iniciar o tratamento com nilotinib durante a gravidez (ver secções 4.2 e 4.4).

Amamentação

Desconhece-se se nilotinib é excretado no leite humano. Os dados toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de nilotinib no leite (ver secção 5.3). Uma vez que não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes, as mulheres não devem amamentar durante o tratamento com Tasigna e durante 2 semanas após a última dose.

Fertilidade

Estudos em animais não mostraram um efeito na fertilidade de ratos macho e fêmea (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Tasigna sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezíveis. No entanto, recomenda-se que os doentes que sintam tonturas, fadiga, alterações visuais ou outros efeitos indesejáveis com potencial impacto na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas com segurança, devem evitar efetuar estas atividades enquanto os efeitos indesejáveis persistirem (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança é baseado nos dados agrupados de 3.422 doentes tratados com Tasigna em 13 estudos clínicos nas indicações aprovadas: doentes adultos e pediátricos com Leucemia Mieloide Crónica (LMC) positiva para o cromossoma Filadélfia em fase crónica recém-diagnosticada (5 estudos clínicos com 2.414 doentes), doentes adultos com LMC positiva para o cromossoma Filadélfia em fase crónica e fase acelerada, com resistência ou intolerância a terapêutica anterior, incluindo imatinib (6 estudos clínicos com 939 doentes) e doentes pediátricos com LMC positiva para o cromossoma Filadélfia em fase crónica, com resistência ou intolerância a terapêutica anterior, incluindo imatinib (2 estudos clínicos com 69 doentes). Estes dados agregados representam 9.039,34 doente-anos de exposição.

O perfil de segurança de nilotinib é consistente em todas as indicações.

As reações adversas mais frequentes (incidência ≥15%) a partir dos dados agregados de segurança foram: erupção cutânea (26,4%), infeção do trato respiratório superior (incluindo faringite, nasofaringite, rinite) (24,8%), cefaleia (21,9%), hiperbilirrubinemia (incluindo bilirrubina sérica aumentada) (18,6%), artralgia (15,8%), fadiga (15,4%), náuseas (16,8%), prurido (16,7%) e trombocitopenia (16,4%).

Lista tabelar de reações adversas

As reações adversas de estudos clínicos e notificações pós-comercialização (Tabela 3) estão listadas de acordo com a classe de sistema de órgão e categoria de frequência MedDRA. As categorias são definidas usando a seguinte convenção: muito frequentes (≥1/10), frequentes (≥1/100, <1/10), pouco frequentes (≥1/1.000, <1/100), raros (≥1/10.000, <1/1.000), muito raros (<1/10.000). desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 3 Reações adversas medicamentosas

Infeções e infestações	
Muito frequentes:	Infeção do trato respiratório superior (incluindo faringite, nasofaringite, rinite)
Frequentes:	Foliculite, bronquite, candidíase (incluindo candidíase oral), pneumonia, gastroenterite, infeção do trato urinário
Pouco frequentes:	Infeções provocadas pelo vírus da herpes, abcesso anal, candidíase (infeção por candida), furúnculo, *sepsis*, abcesso subcutâneo, *tinea pedis*
Raros:	Reativação da Hepatite B
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e polipos)	
Pouco frequentes:	Papiloma cutâneo
Raros:	Papiloma oral, paraproteinemia
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Muito frequentes:	Anemia, trombocitopenia
Frequentes:	Leucopenia, leucocitose, neutropenia, trombocitemia
Pouco frequentes:	Eosinofilia, neutropenia febril, linfopenia, pancitopenia
Doenças do sistema imunitário	
Pouco frequentes:	Hipersensibilidade
Doenças endócrinas	
Muito frequentes:	Atraso no crescimento
Frequentes:	Hipotiroidismo
Pouco frequentes:	Hipertiroidismo
Raros:	Hiperparatiroidismo secundário, tiroidite
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Frequentes:	Desequilíbrio eletrolítico (incluindo hipomagnesemia, hipercaliemia, hipocaliemia, hiponatremia, hipocalcemia, hipercalcemia, hiperfosfatemia), diabetes *mellitus*, hiperglicemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, diminuição do apetite, gota, hiperuricemia, hipofosfatemia (incluindo diminuição do fósforo sérico)
Pouco frequentes:	Desidratação, hiperfagia, dislipidemia, hipoglicemia
Raros:	Distúrbios do apetite, síndrome de lise tumoral
Perturbações do foro psiquiátrico	
Frequentes:	Depressão, insónia, ansiedade
Pouco frequentes:	Amnésia, estado confusional, desorientação
Raros:	Disforia
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes:	Cefaleia
Frequentes:	Tonturas, hipoestesia, parestesias, enxaqueca
Pouco frequentes:	Acidente cerebrovascular, hemorragia intracraniana/cerebral, acidente vascular cerebral isquémico, acidente isquémico transitório, enfarte cerebral, perda de consciência (incluindo síncope), tremor, perturbações de atenção, hiperestesia, disestesia, letargia, neuropatia periférica, síndrome das pernas inquietas, paralisia facial
Raros:	Estenose da artéria basilar, edema cerebral, nevrite ótica

Afeções oculares	
Frequentes:	Conjuntivite, olho seco (incluindo xeroftalmia), irritação do olho, hiperemia (escleral, conjuntival, ocular), visão turva
Pouco frequentes:	Compromisso visual, hemorragia conjuntival, diminuição da acuidade visual, edema da pálpebra, blefarite, fotópsia, conjuntivite alérgica, diplopia, hemorragia ocular, dor no olho, prurido ocular, inchaço do olho, doença da superfície ocular, edema periorbitário, fotofobia
Raros:	Coriorretinopatia, papiloedema
Afeções do ouvido e do labirinto	
Frequentes:	Vertigens, dor de ouvidos, acufenos
Pouco frequentes:	Perturbações da audição (hipoacusia)
Cardiopatias	
Frequentes:	Angina de peito, arritmia (incluindo bloqueio auriculo-ventricular, fibrilhação auricular, extrassístoles ventriculares, taquicardia, fibrilhação auricular, bradicardia), palpitações, prolongamento QT no eletrocardiograma, doença arterial coronária
Pouco frequentes:	Enfarte do miocárdio, murmúrio cardíaco, derrame pericárdico, insuficiência cardíaca, disfunção diastólica, bloqueio de ramo esquerdo, pericardite
Raros:	Cianose, diminuição da fração de ejeção
Desconhecido:	Disfunção ventricular
Vasculopatias	
Frequentes:	Hipertensão, rubor, doença arterial oclusiva periférica
Pouco frequentes:	Crise hipertensiva, claudicação intermitente, estenose arterial periférica, hematoma, aterosclerose, hipotensão, trombose
Raros:	Choque hemorrágico
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Muito frequentes:	Tosse
Frequentes:	Dispneia, dispneia exercional, epistaxe, dor orofaríngea
Pouco frequentes:	Edema pulmonar, derrame pleural, doença pulmonar intersticial, dor pleurítica, pleurisia, irritação da garganta, disfonia, hipertensão pulmonar, sibilos
Raros:	Dor laringofaríngea
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes:	Náuseas, dor abdominal superior, obstipação, diarreia, vómitos
Frequentes:	Pancreatite, desconforto abdominal, distensão abdominal, flatulência, dor abdominal, dispepsia, gastrite, refluxo gastroesofágico, hemorroidas, estomatite
Pouco frequentes:	Hemorragia gastrointestinal, melenas, ulceração da boca, dor esofágica, boca seca, sensibilidade dentária (hiperestesia dentária), disgeusia, enterocolite, úlcera gástrica, gengivite, hérnia do hiato, hemorragia retal
Raros:	Perfuração de úlcera gastrointestinal, hematemese, úlcera esofágica, esofagite ulcerativa, hemorragia retroperitoneal, subíleo
Afeções hepatobiliares	
Muito frequentes:	Hiperbilirrubinemia (incluindo aumento da bilirrubina sérica)
Frequentes:	Função hepática anormal
Pouco frequentes:	Hepatotoxicidade, hepatite tóxica, icterícia, colestase, hepatomegalia

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Muito frequentes:	Erupção cutânea, prurido, alopecia
Frequentes:	Suores noturnos, eczema, urticária, hiperidrose, contusão, acne, dermatite, (incluindo alérgica, esfoliativa e acneiforme), pele seca, eritema
Pouco frequentes:	Erupção cutânea exfoliativa, erupção medicamentosa, dor na pele, equimoses, inchaço da face, vesículas, quistos dérmicos, eritema nodoso, hiperqueratose, petéquias, fotosensibilidade, psoríase descoloração cutânea, esfoliação cutânea, hiperpigmentação cutânea, hipertrofia cutânea, úlceras cutâneas
Raros:	Eritema multiforme, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, hiperplasia sebácea, atrofia cutânea
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Muito frequentes:	Mialgia, artralgia, dor nas costas, dor nas extremidades
Frequentes:	Dor musculosquelética no peito, dor musculosquelética, dor no pescoço, fraqueza muscular, espasmos musculares, dor óssea
Pouco frequentes:	Rigidez musculosquelética, edema nas articulações, artrite, dor nos flancos
Doenças renais e urinárias	
Frequentes:	Polaquiúria, disúria
Pouco frequentes:	Urgência miccional, noctúria, cromatúria, hematúria, insuficiência renal, incontinência urinária
Doenças dos órgãos genitais e da mama	
Frequentes:	Disfunção erétil, menorragia
Pouco frequentes:	Dor na mama, ginecomastia, edema do mamilo
Raros:	Endurecimento da mama
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Muito frequentes:	Fadiga, pirexia
Frequentes:	Dor no peito (incluindo dor no peito não cardíaca), dor, desconforto no peito, indisposição, astenia e edema periférico, arrepios, doença tipo-gripe
Pouco frequentes:	Edema da face, edema gravitacional, sensação de alteração de temperatura do corpo (incluindo sensação de calor, sensação de frio), edema localizado
Raros:	Morte súbita
Exames complementares de diagnóstico	
Muito frequentes:	Aumento da alanina aminotransferase, aumento da lipase
Frequentes:	Diminuição da hemoglobina, aumento da amilase sérica, aumento da aspartato aminotransferase, aumento da fosfatase alcalina sérica, aumento da gama-glutamiltransferase, aumento da creatinina fosfocinase sérica, diminuição de peso, aumento de peso, aumento da creatinina, aumento do colesterol total
Pouco frequentes:	Aumento da lactato desidrogenase sérica, aumento da ureia sérica, aumento da bilirrubina não conjugada sérica, aumento da hormona da paratiroide sérica, aumento dos triglicéridos séricos, diminuição das globulinas, aumento das lipoproteínas do colesterol (incluindo de baixa e de alta densidade), aumento da troponina
Raros:	Diminuição da glucose sérica, diminuição da insulina sérica, aumento da insulina sérica, diminuição do péptido C da insulina

Nota: Nem todas as reações adversas medicamentosas foram observadas nos estudos pediátricos.

Descrição de reações adversas selecionadas

Morte súbita
Foram notificados casos pouco frequentes (0,1 a 1%) de morte súbita em estudos clínicos com Tasigna e/ou durante o uso compassivo em doentes com LMC em fase crónica e fase acelerada, com resistência ou intolerância ao imatinib com história médica prévia de doença cardíaca ou factores de risco cardíaco significativos (ver secção 4.4).

Reativação da Hepatite B
Foi notificada a reativação da Hepatite B associada a ITC BCR-ABL. Alguns destes casos resultaram em insuficiência hepática aguda ou hepatite fulminante levando ao transplante do fígado ou à morte (ver secção 4.4).

População pediátrica

A segurança do nilotinib em doentes pediátricos (dos 2 a <18 anos de idade) com LMC positiva para o cromossoma Filadélfia em fase crónica (n=58) foi investigada num estudo principal durante um período de 60 meses (ver secção 5.1). Em doentes pediátricos, a frequência, tipo e gravidade das reações adversas observadas foram geralmente consistentes com as observadas em adultos, com exceção de hiperbilirrubinemia/aumento da bilirrubina sanguínea (Grau 3/4: 10,3%) e elevação das transaminases (AST Grau 3/4: 1,7%, ALT Grau 3/4: 12,1%) que foram mais frequentemente notificadas do que nos doentes adultos. Os níveis de bilirrubina e transaminases hepáticas devem ser monitorizados durante o tratamento (ver secções 4.2 e 4.4).

Atraso no crescimento na população pediátrica
Num estudo realizado em população pediátrica com LMC, com uma exposição mediana de 51,9 meses em doentes com LMC Ph+ em fase crónica recém diagnosticados e 59,9 meses em doentes resistentes a imatinib/dasatinib ou intolerantes a imatinib, foi observada desaceleração no crescimento (atravessando pelo menos duas linhas de percentil principais face ao inicial) em oito doentes: cinco (8,6%) atravessando duas linhas de percentil principais face ao inicial, e três (5,2%) atravessando três linhas de percentil principais face ao inicial. Foram notificados eventos de atraso no crescimentos em 3 doentes (5,2%). Recomenda-se monitorização cuidadosa do crescimento em doentes pediátricos sob tratamento com nilotinib (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Foram comunicados casos isolados de sobredosagem intencional com nilotinib, em que um número não especificado de cápsulas de Tasigna foi ingerido em combinação com álcool e outros medicamentos. Os acontecimentos incluíram neutropenia, vómitos e sonolência. Não foram comunicadas alterações no ECG nem hepatotoxicidade. Os casos foram dados como “recuperados”.

Em caso de sobredosagem, o doente deve ser observado e instituído tratamento de suporte apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, inibidores da tirosinacinase BCR-ABL, código ATC: L01EA03

Mecanismo de ação

Nilotinib é um inibidor potente da atividade da tirosinacinase ABL da oncoproteína BCR-ABL nas linhagens celulares e nas células leucémicas primariamente positivas para o cromossoma Filadélfia. A substância liga-se com elevada afinidade ao local de ligação do ATP de tal forma que é um potente inibidor de tipo selvagem BCR-ABL e mantém atividade contra 32/33 formas mutantes do BCR-ABL resistentes ao imatinib. Como consequência desta atividade bioquímica, o nilotinib inibe seletivamente a proliferação e induz a apoptose nas linhagens celulares e em células leucémicas primariamente positivas para o cromossoma Filadélfia de doentes com LMC. Em modelos de murino de LMC, o nilotinib, como agente único, reduz a carga tumoral e prolonga a sobrevivência após administração oral.

Efeitos farmacodinâmicos

Nilotinib tem um efeito fraco ou não tem efeito contra a maioria das outras proteínas cinases examinadas, incluindo Src, exceto para os recetores cinases do PDGF, KIT e Ephrin, os quais inibe em concentrações dento do intervalo atingido após administração oral nas doses terapêuticas recomendadas para o tratamento da LMC (ver Tabela 4).

Tabela 4 Perfil cinase do nilotinib (fosforilação IC_{50} nM)

BCR-ABL	PDGFR	KIT
20	69	210

Eficácia clínica

Estudos clínicos da LMC em fase crónica recentemente diagnosticada
Foi realizado um estudo de Fase III, aberto, multicêntrico e aleatorizado para verificar a eficácia de nilotinib *versus* imatinib em 846 doentes adultos com LMC positiva para o cromossoma Filadélfia em fase crónica recentemente diagnosticada. Os doentes tinham até seis meses de diagnóstico, não foram tratados previamente, com a exceção de hidroxiureia e/ou anagrelida. Os doentes foram aleatorizados 1:1:1 para receberem nilotinib 300 mg duas vezes por dia (n=282), nilotinib 400 mg duas vezes por dia (n=281) ou imatinib 400 mg uma vez por dia (n=283). A aleatorização foi estratificada pelo *Sokal risk score* no momento do diagnóstico.

As características do valor inicial foram bem distribuídas nos três grupos do tratamento. A idade média foi de 47 anos em ambos os grupos de nilotinib e 46 anos no grupo de imatinib, em que 12,8%, 10.0% e 12,4% dos doentes tinham ≥65 anos de idade nos grupos de tratamento com nilotinib 300 mg duas vezes por dia, nilotinib 400 mg duas vezes por dia e imatinib 400 mg uma vez por dia respetivamente. O número de doentes masculinos era ligeiramente superior ao de doentes femininas (56,0%, 62,3% e 55,8%, nos grupos de nilotinib 300 mg duas vezes por dia, nilotinib 400 mg duas vezes por dia e imatinib 400 mg uma vez por dia respetivamente). Mais de 60% de todos os doentes eram caucasianos e 25% de todos os doentes eram asiáticos.

O ponto de avaliação da análise da informação primária foi quando todos os 846 doentes completaram 12 meses de tratamento (ou interrompido prematuramente). As análises posteriores ocorreram quando os doentes completaram 24, 36, 48, 60 e 72 meses de tratamento (ou interrompido precocemente). O tempo médio de tratamento foi aproximadamente 72 meses nos grupos de tratamento com nilotinib e 64 meses no grupo de imatinib. A mediana da intensidade da dose atual foi de 593 mg/dia para nilotinib 300 mg duas vezes por dia, 772 mg/dia para nilotinib 400 mg duas vezes por dia e 400 mg/dia para imatinib 400 mg uma vez por dia. Este estudo está a decorrer.

O objetivo primário da eficácia foi a resposta molecular *major* (RMM) aos 12 meses. A RMM foi definida pela escala internacional (*IS*) como ≤0.1% BCR-ABL/ABL%, medida por RQ-PCR, que corresponde a uma redução da transcrição de BCR-ABL ≥3 log do valor inicial padronizado. A taxa de RMM aos 12 meses foi estatisticamente mais significativa para nilotinib 300 mg duas vezes por dia comparada com imatinib 400 mg uma vez por dia (44,3% versus 22,3%, p<0,0001). A taxa de RMM aos 12 meses, foi também estatisticamente mais significativa para nilotinib 400 mg duas vezes por dia comparado com imatinib 400 mg uma vez por dia (42,7% versus 22,3%, p<0,0001).

As taxas de RMM aos 3, 6, 9 e 12 meses foram 8,9%, 33,0%, 43,3% e 44,3% para nilotinib 300 mg duas vezes por dia, 5,0%, 29,5%, 38,1% e 42,7% para nilotinib 400 mg duas vezes por dia e 0,7%, 12,0%, 18,0% e 22,3% para imatinib 400 mg uma vez por dia.

A taxa de RMM aos 12, 24, 36,48, 60 e 72 meses encontra-se na Tabela 5.

Tabela 5 Taxa RMM

	Nilotinib 300 mg 2 vezes por dia n=282 (%)	Nilotinib 400 mg 2 vezes por dia n=281 (%)	Imatinib 400 mg 1 vez por dia n=283 (%)
RMM aos 12 meses			
Resposta (95% IC)	44,3[1] (38,4; 50,3)	42,7[1] (36,8; 48,7)	22,3 (17,6; 27,6)
RMM aos 24 meses			
Resposta (95% IC)	61,7[1] (55,8; 67,4)	59,1[1] (53,1; 64,9)	37,5 (31,8; 43,4)
RMM aos 36 meses[2]			
Resposta (95% IC)	58,5[1] (52,5; 64,3)	57,3[1] (51,3; 63,2)	38,5 (32,8; 44,5)
RMM aos 48 meses[3]			
Resposta (95% IC)	59,9[1] (54,0; 65,7)	55,2 (49,1; 61,1)	43,8 (38,0; 49,8)
RMM aos 60 meses[4]			
Resposta (95% IC)	62,8 (56,8; 68,4)	61,2 (55,2; 66,9)	49,1 (43,2; 55,1)
RMM aos 72 meses[5]			
Resposta (95% IC)	52,5 (46,5; 58,4)	57,7 (51,6; 63,5)	41,7 (35,9; 47,7)

[1] Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) teste do valor-p para a taxa de resposta (*vs.* imatinib 400 mg) <0,0001

[2] Apenas os doentes que atingiram RMM num momento específico são incluídos como respondendores para esse momento temporal. Um total de 199 (35,2%) de todos os doentes não foram avaliados para RMM aos 36 meses (87 no grupo de nilotinib 300 mg duas vezes por dia e 112 no grupo de imatinib) devido a análises de PCR não existentes ou não avaliáveis (n=17), transcriptos iniciais atípicos (n=7), ou interrupção antes dos 36 meses (n=175).

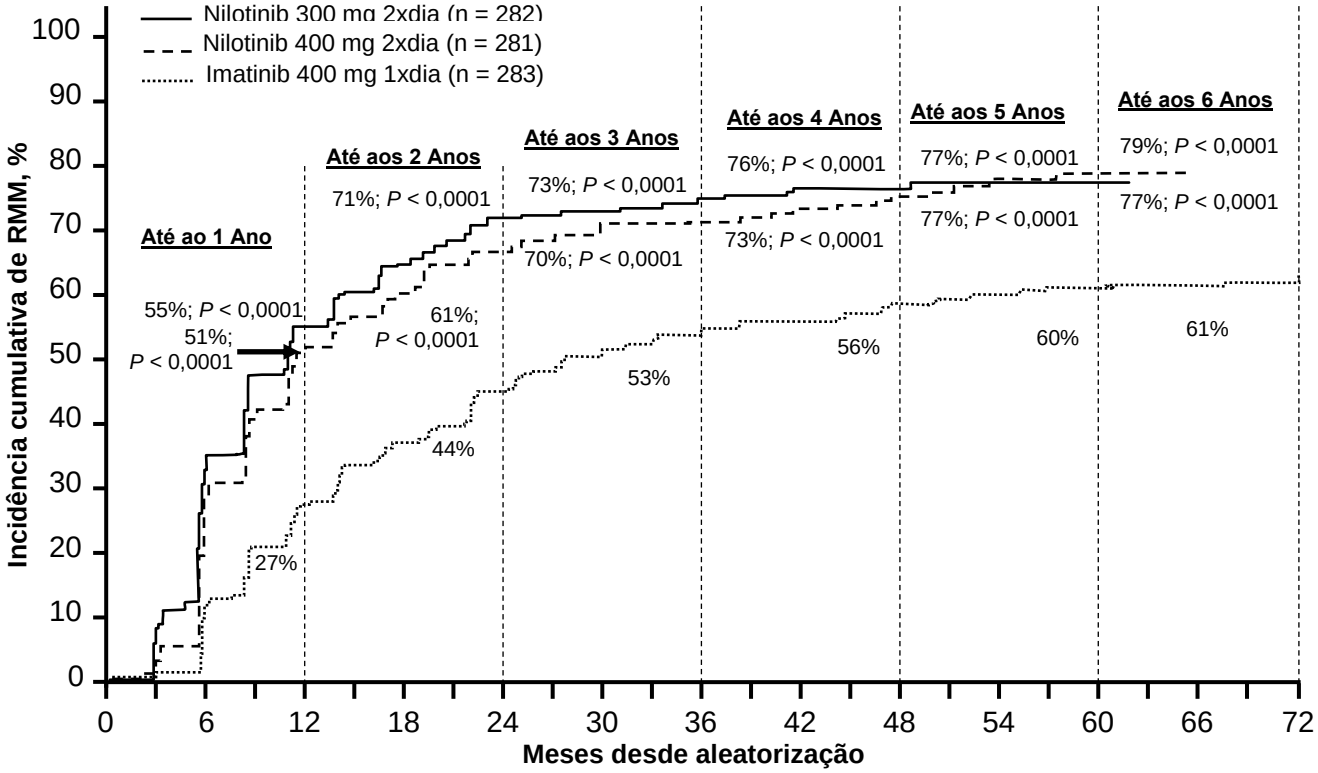
[3] Apenas os doentes que atingiram RMM num momento específico são incluídos como respondedores para esse momento temporal. Um total de 305 (36,1%) de todos os doentes não foram avaliados para RMM aos 48 meses (98 no grupo de nilotinib 300 mg duas vezes por dia, 88 no grupo de nilotinib 400 mg duas vezes por dia e 119 no grupo de imatinib) devido a análises de PCR não existentes ou não avaliáveis (n=18), transcritos iniciais atípicos (n=8), ou interrupção antes dos 48 meses (n=175).

[4] Apenas os doentes que atingiram RMM num momento específico são incluídos como respondedores para esse momento temporal. Um total de 322 (38,1%) de todos os doentes não foram avaliados para RMM aos 60 meses (99 no grupo de 300 mg de nilotinib duas vezes por dia, 93 no grupo de 400 mg de nilotinib duas vezes por dia e 130 no grupo de imatinib), devido a análises de PCR não existentes ou não avaliáveis (n=9), transcritos iniciais atípicos (n=8) ou interrupção antes dos 60 meses (n=305).

[5] Apenas os doentes que atingiram RMM num momento específico são incluídos como respondedores para esse momento temporal. Um total de 395 (46,7%) de todos os doentes não foram avaliados para RMM aos 72 meses (130 no grupo de nilotinib 300 mg duas vezes por dia, 110 no grupo de nilotinib 400 mg duas vezes por dia e 155 no grupo de imatinib) devido a reacções de PCR indisponíveis ou não avaliáveis (n=25), transcritos iniciais atípicos (n=8), ou interrupção antes dos 72 meses (n=362).

As taxas RMM nos diferentes momentos temporais (incluindo doentes que atingiram RMM como respondendores nesses momentos ou em momentos anteriores) são apresentadas na incidência cumulativa de RMM (ver Figura 1).

Figura 1 Incidência cumulativa de RMM



Para todos os grupos de risco Sokal, as taxas de RMM em todos os momentos no tempo mantiveram-se consistentemente maiores nos dois grupos de nilotinib do que no grupo de imatinib.

Numa análise retrospetiva, 91% (234/258) de doentes com nilotinib 300 mg duas vezes por dia atingiram níveis BCR-ABL ≤10% aos 3 meses de tratamento comparativamente com 67% (176/264) de doentes com imatinib 400 mg uma vez por dia. Doentes com níveis BCR-ABL ≤10% aos 3 meses de tratamento revelaram uma maior sobrevivência global aos 72 meses comparativamente com os que não atingiram este nível de resposta molecular (94,5% *vs*. 77,1% respetivamente [p=0,0005]).

Com base na abordagem Kaplan-Meier do tempo para a primeira RMM a probabilidade de atingir a RMM em diferentes pontos de avaliação foi maior para ambos nilotinib a 300 mg e 400 mg duas vezes por dia comparado ao imatinib 400 mg uma vez por dia (HR=2,17 e p<0,0001 pelo teste de *log-rank* estratificado, entre nilotinib 300 mg duas vezes por dia e imatinib 400 mg uma vez por dia, HR=1,88 e p<0,0001 pelo teste de *log-rank* estratificado, entre nilotinib 400 mg duas vezes por dia e imatinib 400 mg uma vez por dia).

A proporção de doentes que teve uma resposta molecular de ≤0,01% e ≤0,0032% pelo *IS* nos diferentes momentos temporais é apresentada na Tabela 6 e a proporção de doentes que teve uma resposta molecular de ≤0,01% e ≤0,0032% pelo *IS* até aos diferentes momentos temporais é apresentada nas Figuras 2 e 3. As respostas moleculares de ≤0,01% e ≤0,0032% pelo *IS* correspondem a uma redução ≥4 log e e uma redução ≥4,5 log respetivamente, dos transcriptos BCR-ABL em relação aos valores padrão iniciais.

Tabela 6 Proporções de doentes que tiveram uma resposta molecular de ≤0,01% (redução 4 log) e ≤0,0032% (redução 4,5 log)

	Nilotinib 300 mg 2 vezes por dia n=282 (%)		Nilotinib 400 mg 2 vezes por dia n=281 (%)		Imatinib 400 mg 1 vez por dia n=283 (%)	
	≤0,01%	**≤0,0032%**	**≤0,01%**	**≤0,0032%**	**≤0,01%**	**≤0,0032%**
Aos 12 meses	11,7	4,3	8,5	4,6	3,9	0,4
Aos 24 meses	24,5	12,4	22,1	7,8	10,2	2,8
Aos 36 meses	29,4	13,8	23,8	12,1	14,1	8,1
Aos 48 meses	33,0	16,3	29,9	17,1	19,8	10,2
Aos 60 meses	47,9	32,3	43,4	29,5	31,1	19,8
Aos 72 meses	44,3	31,2	45,2	28,8	27,2	18,0

Figura 2 Incidência cumulativa de resposta molecular de ≤0,01% (redução 4 log)

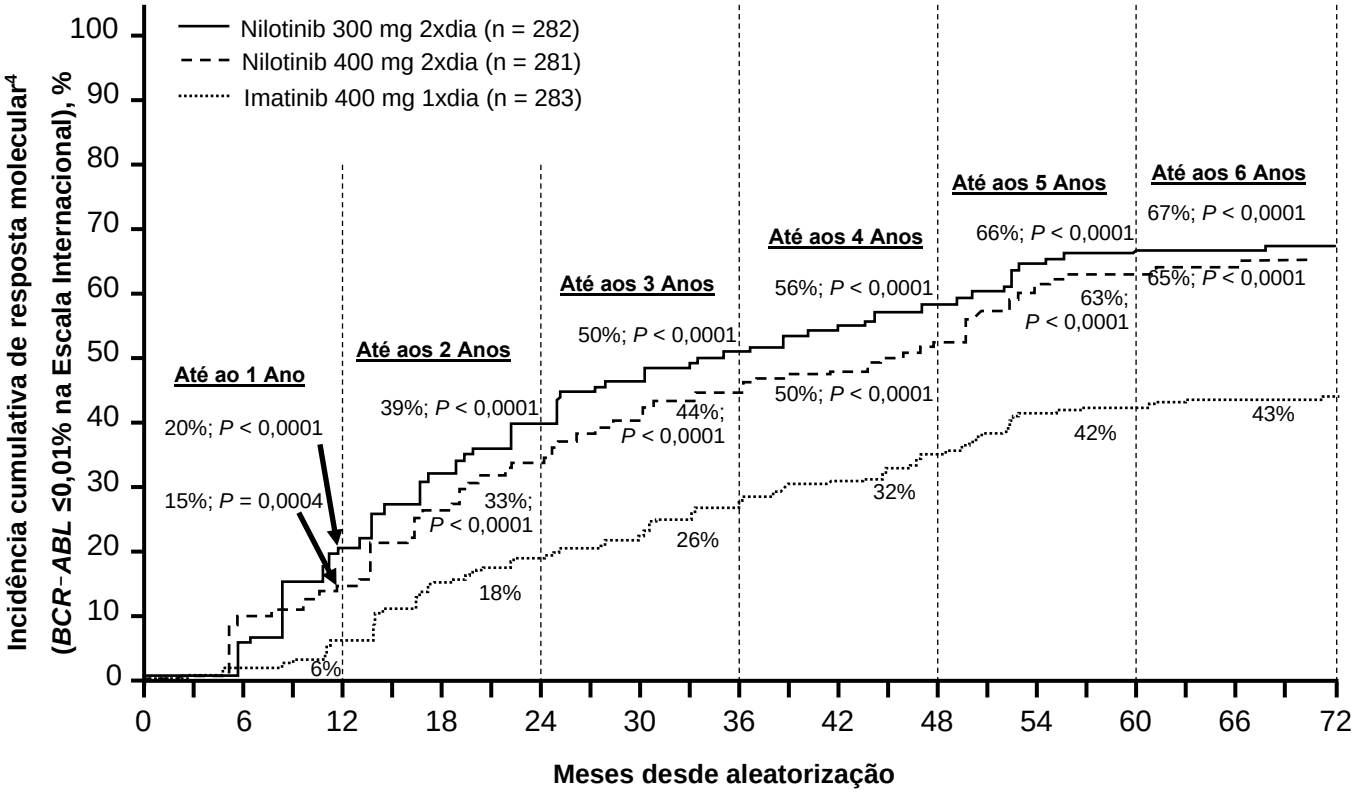
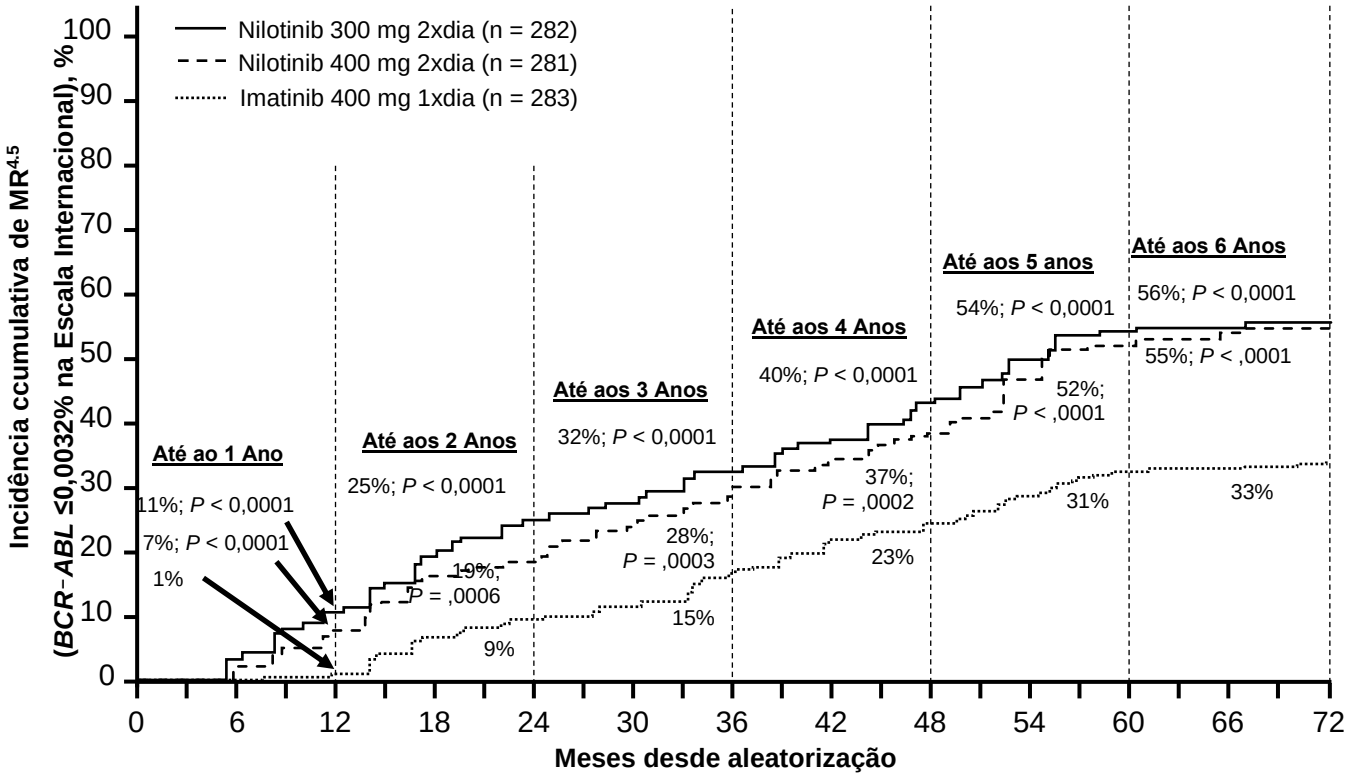


Figura 3 Incidência cumulativa de resposta molecular de ≤0,0032% (redução 4,5 log)



Com base nas estimativas de Kaplan-Meier da duração da primeira RMM, as proporções de doentes que mantiveram a resposta durante 72 meses entre os doentes que atingiram RMM foi 92,5% no grupo nilotinib 300 mg duas vezes por dia (95% IC: 88,6-96,4%), 92,2% no grupo nilotinib 400 mg duas vezes por dia (95% IC: 88,5-95,9%) e 88,0% no grupo imatinib 400 mg uma vez por dia (95% IC: 83,0-93,1%).

A resposta citogenética completa (CCyR) foi definida como 0% metafases Ph+ na medula óssea baseada num mínimo de 20 metafases avaliadas. A melhor taxa de CCyR por 12 meses (incluindo doentes que atingiram CCyR no ou antes do ponto de avaliação de 12 meses, como indivíduos que responderam ao tratamento) foi estatisticamente superior para ambos nilotinib 300 mg e 400 mg duas vezes por dia comparado ao imatinib 400 mg uma vez por dia, ver Tabela 7.

A taxa de CCyR até aos 24 meses (inclui doentes que atingiram a CCyR no ou antes do ponto de avaliação de 24 meses, como indivíduos que responderam ao tratamento) foi estatisticamente superior para ambos os grupos nilotinib 300 mg duas vezes por dia e nilotinib 400 mg duas vezes por dia comparando com o grupo imatinib 400 mg uma vez por dia.

Tabela 7 Taxa da melhor CCyR

	Nilotinib 300 mg duas vezes por dia n=282 (%)	Nilotinib 400 mg duas vezes por dia n=281 (%)	Imatinib 400 mg uma vez por dia n=283 (%)
Por 12 meses			
Resposta (95% IC)	80,1 (75,0; 84,6)	77,9 (72,6; 82,6)	65,0 (59,2; 70,6)
Sem resposta	19,9	22,1	35,0
CMH teste do valor-p para a taxa de resposta (versus imatinib 400 mg uma vez por dia)	<0,0001	0,0005	
Por 24 meses			
Resposta (95% IC)	86,9 (82,4; 90,6)	84,7 (79,9; 88,7)	77,0 (71,7; 81,8)
Sem resposta	13,1	15,3	23,0
CMH* teste do valor-p para a taxa de resposta (versus imatinib 400 mg uma vez por dia)	0,0018	0,0160	

Com base nas estimativas de Kaplan-Meier, as proporções de doentes que mantiveram a resposta durante 72 meses entre os doentes que atingiram CCyR foi 99,1% no grupo nilotinib 300 mg duas vezes por dia (95% IC: 97,9-100%), 98,7% no grupo nilotinib 400 mg duas vezes por dia (95% IC: 97,1-100%) e 97,0% no grupo imatinib 400 mg uma vez por dia (95% IC: 94,7-99,4%).

A progressão para fase acelerada (FA) ou crise blástica (CB) no tratamento está definida como o tempo desde a data da aleatorização à primeira progressão da doença documentada para a fase acelerada ou crise blástica ou morte relacionada com LMC. A progressão para a fase acelerada ou crise blástica no tratamento foi observada num total de 17 doentes: 2 doentes no nilotinib 300 mg duas vezes por dia, 3 doentes no nilotinib 400 mg duas vezes por dia e 12 doentes no imatinib 400 mg uma vez por dia. As taxas estimadas de doentes sem progressão para a fase acelerada ou crise blástica aos 72 meses foram 99,3%, 98,7% e 95,2%, respectivamente (HR=0,1599 e p=0,0059 segundo teste de *log-rank* estratificado entre nilotinib 300 mg duas vezes por dia e imatinib uma vez por dia, HR=0,2457 e p=0,0185 segundo teste de *log-rank* estratificado entre nilotinib 400 mg duas vezes por dia e imatinib uma vez por dia). Não foram notificados novos eventos de progressões para FA/CB desde a análise aos 2 anos.

Incluindo a evolução clonal como um critério para a progressão, um total de 25 doentes progrediu para fase acelerada ou crise blástica no tratamento à data de análise (3 no grupo nilotinib 300 mg duas vezes por dia, 5 no grupo nilotinib 400 mg duas vezes por dia e 17 no grupo do imatinib 400 mg uma vez por dia). As taxas estimadas de doentes sem progressão para a fase acelerada ou crise blástica incluindo a evolução clonal aos 72 meses foram 98,7%, 97,9% e 93,2%, respetivamente (HR=0,1626 e p=0,0009 por *log-rank* estratificado entre nilotinib 300 mg duas vezes por dia e imatinib uma vez por dia, HR=0,2848 e p=0,0085 *log-rank* estratificado entre nilotinib 400 mg duas vezes por dia e imatinib uma vez por dia.

Um total de 55 doentes morreram durante o tratamento ou durante o acompanhamento após a descontinuação do tratamento (21 no grupo nilotinib 300 mg duas vezes por dia, 11 no grupo nilotinib 400 mg duas vezes por dia e 23 no grupo do imatinib 400 mg uma vez por dia). Vinte e seis (26) das 55 mortes foram relacionadas com LMC (6 no grupo nilotinib 300 mg duas vezes por dia, 4 no grupo nilotinib 400 mg duas vezes por dia e 16 no grupo do imatinib 400 mg uma vez por dia). As taxas estimadas de doentes vivos aos 72 meses foram 91,6%, 95,8% e 91,4% respetivamente (HR=0,8934 e p=0,7085 de *log-rank* estratificado entre nilotinib 300 mg duas vezes por dia e imatinib, HR=0,4632 e p=0,0314 *log-rank* estratificado entre nilotinib 400 mg duas vezes por dia e imatinib). Considerando apenas as mortes relacionadas com LMC como eventos, as taxas estimadas de sobrevida global aos 72 meses foram 97,7%, 98,5% e 93,9%, respetivamente (HR=0,3694 e p=0,0302 de *log-rank* estratificado entre nilotinib 300 mg duas vezes por dia e imatinib, HR=0,2433 e p=0,0061 de *log-rank* estratificado entre nilotinib 400 mg duas vezes por dia e imatinib).

Ensaios clínicos em LMC em fase crónica e fase acelerada, com resistência ou intolerância ao imatinib

Foi conduzido um estudo aberto, não controlado, multicêntrico, de Fase III para determinar a eficácia de nilotinib em doentes adultos com LMC resistentes ou intolerantes ao imatinib, com grupos de tratamento separados para as fases crónica e acelerada da doença. A eficácia foi baseada em 321 doentes em fase crónica e 137 doentes em fase acelerada. A mediana da duração do tratamento foi de 561 dias para os doentes em FC e 264 dias para os doentes em FA (ver Tabela 8). Tasigna foi administrado num esquema contínuo (duas vezes por dia 2 horas após uma refeição e sem alimentos durante pelo menos uma hora após a administração) a não ser que existisse evidência de resposta inadequada ou progressão da doença. A dose foi de 400 mg duas vezes por dia e foi permitido o escalonamento de dose até 600 mg duas vezes por dia.

Tabela 8 Duração da exposição com nilotinib

	Fase crónica n=321	Fase acelerada n=137
Mediana da duração da terapêutica em dias (percentis 25-75)	561 (196-852)	264 (115-595)

A resistência ao imatinib incluiu falência em atingir resposta hematológica completa (aos 3 meses), resposta citogenética (aos 6 meses) ou resposta citogenética importante (aos 12 meses) ou progressão da doença após uma resposta citogenética ou hematológica anterior. A intolerância ao imatinib incluiu doentes que interromperam o imatinib devido a toxicidade e que não estavam em resposta citogenética importante na altura da inclusão no estudo.

Globalmente, 73% dos doentes eram resistentes ao imatinib, enquanto 27% eram intolerantes ao imatinib. A maioria dos doentes tinha uma história longa de LMC que incluía amplo tratamento anterior com outros agentes antineoplásicos, incluindo imatinib, hidroxicarbamida, interferão e alguns apresentaram falha na transplantação de órgãos (Tabela 9). Em média, a dose anterior de imatinib mais elevada foi de 600 mg/dia. A dose anterior de imatinib mais elevada fora ≥600 mg/dia em 74% da totalidade dos doentes, com 40% dos doentes a receberem doses de imatinib de ≥800 mg/dia.

Tabela 9 Características da história de LMC

	Fase crónica (n=321)	Fase acelerada (n=137)*
Mediana do tempo desde o diagnóstico em meses (intervalo)	58 (5-275)	71 (2-298)
Imatinib		
Resistente	226 (70%)	109 (80%)
Intolerante sem MCyR	95 (30%)	27 (20%)
Mediana do tempo de tratamento com imatinib em dias (percentis 25-75)	975 (519-1.488)	857 (424-1.497)
Hidroxicarbamida prévia	83%	91%
Interferão prévio	58%	50%
Transplante prévio de medula óssea	7%	8%

*Faltam informações sobre o estado de resistência/intolerância ao imatinib de um doente.

O objetivo primário em doentes em fase crónica foi a resposta citgenética (MCyR), definida como eliminação (CCyR, resposta citogenética completa) ou redução significativa para <35% metafases Ph+ (resposta citogenética parcial) das células hematopoiéticas Ph+. A resposta hematológica completa (CHR) em doentes em fase crónica foi avaliada como objectivo secundário. O objectivo primário nos doentes em fase acelerada foi a resposta hematológica (HR) global confirmada, definida quer como resposta hematológica completa, ausência de evidência de leucemia ou retorno à fase crónica.

Fase crónica
A taxa de MCyR em 321 doentes em fase crónica foi 51%. A maioria dos indivíduos que responderam ao tratamento atingiram a sua MCyR rapidamente em 3 meses (mediana 2,8 meses) após o início do tratamento com nilotinib e estas foram mantidas. A mediana do tempo para atingir CCyR foi aproximadamente 3 meses (mediana 3,4 meses). Dos doentes que obtiveram MCyR, 77% (95% CI: 70%-84%) mantiveram a resposta aos 24 meses. A mediana da duração da MCyR não foi atingida. Dos doentes que obtiveram CCyR, 85% (95% CI: 78%-93%) mantiveram a resposta aos 24 meses. A mediana da duração da CCyR não foi atingida. Os doentes com CHR basal atingiram MCyR mais rapidamente (1,9 versus 2,8 meses). Dos doentes em fase crónica sem CHR basal, 70% atingiram CHR e a mediana do tempo para CHR foi de 1 mês e a mediana de duração da CHR foi de 32,8 meses. A taxa de sobrevivência total estimada em 24 meses em doentes com LMC em fase crónica foi de 87%.

Fase acelerada
A taxa global de HR confirmada em 137 doentes em fase acelerada foi de 50%. A maioria dos indivíduos que responderam ao tratamento atingiram HR rapidamente com o tratamento com nilotinib (mediana 1,0 meses) e estas foram duráveis (mediana de duração de HR confirmada foi 24,2 meses). Dos doentes que atingiram HR, 53% (95% CI: 39%-67%) mantiveram a resposta aos 24 meses. A taxa de MCyR foi de 30% com uma mediana do tempo até resposta de 2,8 meses. Dos doentes que atingiram MCyR, 63% (95% CI: 45%-80%) mantiveram a resposta aos 24 meses. A mediana da duração da MCyR foi de 32,7 meses. A taxa de sobrevivência total estimada aos 24 meses em doentes com LMC em fase aguda foi de 70%.

As taxas de resposta para os dois grupos de tratamento são apresentadas na Tabela 10.

Tabela 10 Resposta na LMC

(Melhor taxa de resposta)	**Fase crónica**			**Fase acelerada**		
	Intolerante (n=95)	**Resistente (n=226)**	**Total (n=321)**	**Intolerante (n=27)**	**Resistente (n=109)**	**Total* (n=137)**
Resposta hematológica (%)						
Global (95%CI) Completa NEL Retorno à FC	- 87 (74-94) - -	- 65 (56-72) - -	- 70[1] (63-76) - -	48 (29-68) 37 7 4	51 (42-61) 28 10 13	50 (42-59) 30 9 11
Resposta citogenética (%)						
Global (95%CI) Completa Parcial	57 (46-67) 41 16	49 (42-56) 35 14	51 (46-57) 37 15	33 (17-54) 22 11	29 (21-39) 19 10	30 (22-38) 20 10

NEL = sem evidência de resposta leucémica/medular
[1] 114 doentes em fase crónica tiveram CHR basal e, como tal, não foram avaliáveis para resposta hematológica completa
*Faltam informações sobre o estado de resistência/intolerância ao imatinib de um doente.

Dados de eficácia em doentes com LMC-CB ainda não estão disponíveis. Foram também incluídos grupos de tratamento separados no estudo de Fase II para investigar Tasigna num grupo de doentes em fase crónica e fase acelerada que tinham sido extensivamente pré-tratados com múltiplas terapêuticas, incluindo um agente inibidor da tirosinacinase adicionalmente ao imatinib. Destes doentes, 30/36 (83%) foram resistentes ao tratamento, não intolerantes. Em 22 doentes em fase crónica avaliados para a eficácia, nilotinib induziu uma taxa de MCyR de 22% e 50% de CHR. Em 11 doentes em fase acelerada avaliados para eficácia, o tratamento induziu uma HR global de 36%.

Após falência do imatinib, foram notadas 24 mutações BCR-ABL diferentes em 42% dos doentes com LMC em fase crónica e 54% dos doentes em fase acelerada que foram avaliados para mutações. Tasigna demonstrou eficácia em doentes comportando uma variedade de mutações BCR-ABL associadas com resistência ao imatinib, excepto T315I.

Descontinuação de tratamento em doentes adultos com LMC Ph+ em fase crónica que foram tratados com nilotinib como terapêutica de primeira linha e que atingiram uma resposta molecular profunda sustentada
Num estudo aberto, de grupo único, foram incluídos 215 doentes adultos com LMC Ph+ em fase crónica tratados com nilotinib em primeira linha durante ≥2 anos que atingiram MR4.5, determinada através do teste de BCR-ABL MolecularMD MRDx, para continuar o tratamento com nilotinib durante 52 semanas adicionais (fase de consolidação de nilotinib). 190 dos 215 doentes (88,4%) entraram na fase de RLT após atingirem uma resposta molecular profunda sustentada durante a fase de consolidação, definida pelos seguintes critérios:

- as últimas 4 avaliações trimestrais (realizadas de 12 em 12 semanas) foram pelo menos MR4.0 (BCR-ABL/ABL ≤0,01% IS) e mantiveram-se durante um ano
- a última avaliação foi MR4.5 (BCR-ABL/ABL ≤0,0032% IS)
- não mais de duas avaliações entre MR4.0 e MR4.5 (0,0032% IS < BCR-ABL/ABL ≤0,01% IS).

O parâmetro de avaliação primário foi a percentagem de doentes em RMM às 48 semanas após terem iniciado a fase RLT(considerando como não-respondedor qualquer doente a necessitar de reiniciar o tratamento).

Tabela 11 Remissão livre de tratamento após tratamento com nilotinib em primeira linha

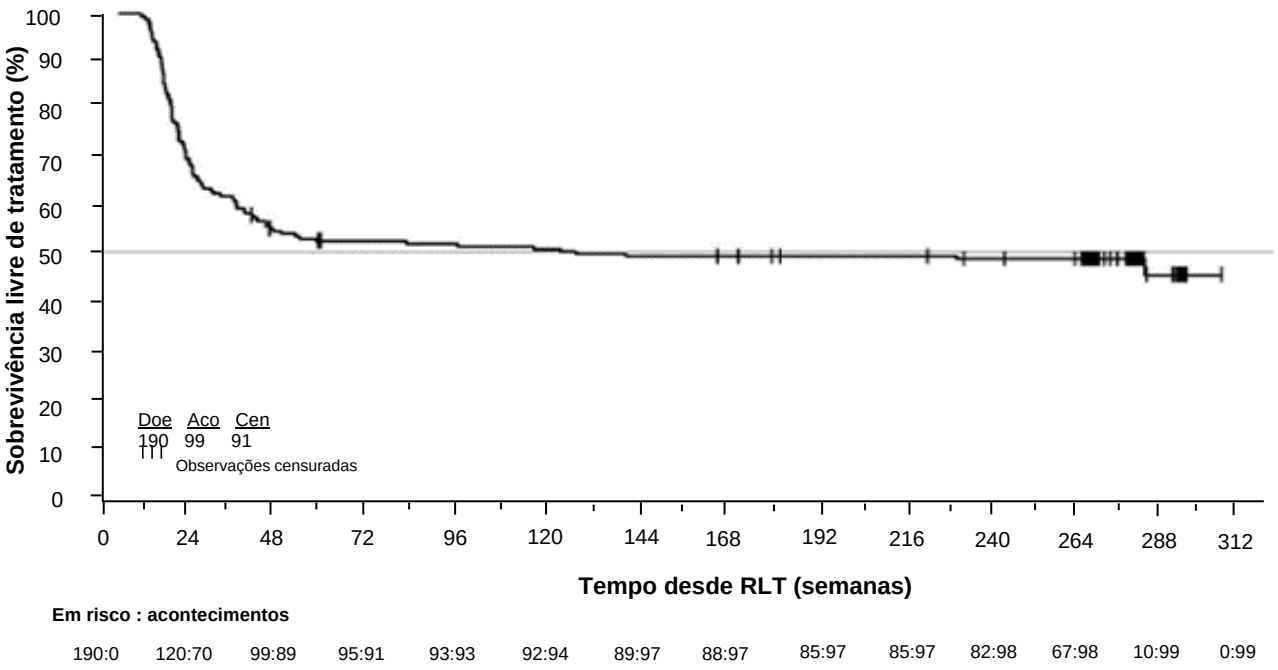
Doentes que entraram na fase RLT	190	
semanas após início de fase RLT	48 semanas	264 semanas
doentes que mantiveram RMM ou melhor	98 (51,6%, [IC 95%: 44,2; 58,9])	79[2] (41,6%, IC 95%: 34,5; 48,9)
Doentes que interromperam a fase RLT	93 [1]	109
devido a perda de RMM	88 (46,3%)	94 (49,5%)
devido a outras causas	5	15
Doentes que reiniciaram tratamento após perda de RMM	86	91
recuperaram RMM	85 (98,8%)	90 (98,9%)
recuperaram MR4.5	76 (88,4%)	84 (92,3%)

[1] Um doente não perdeu RMM até à semana 48 mas interrompeu a fase RLT.
[2] Para 2 doentes, não estavam disponíveis análises PCR na semana 264 portanto as suas respostas não foram consideradas na análise de *cut-off* dos dados à semana 264.

O tempo em que 50% de todos os doentes que reiniciaram tratamento recuperaram RMM e MR4.5 foi de 7 e 12,9 semanas, respetivamente. A taxa cumulativa de RMM recuperada 24 semanas após o reinício do tratamento foi 97,8% (89/91 doentes) e a MR4.5 recuperada em 48 semanas foi 91,2% (83/91 doentes).

A estimativa por Kaplan-Meier da mediana de sobrevivência livre de tratamento (SLT) foi de 120,1 semanas (IC 95%: 36,9, não estimável [NE]) (Figura 4); 91 de 190 doentes (47,9%) não tiveram um acontecimento SLT.

Figura 4 Estimativa de Kaplan-Meier de sobrevivência livre de tratamento após início de RLT (análise completa)



Descontinuação de tratamento em doentes adultos com LMC Ph+ em fase crónica recém – diagnosticada que atingiram uma resposta molecular profunda sustentada após tratamento prévio com imatinib

Num estudo aberto, de grupo único, 163 doentes adultos com LMC Ph+ em fase crónica a tomar inibidores da tirosina cinase (TKI) durante ≥3 anos (imatinib como terapêutica TKI inicial durante mais de 4 semanas sem MR4.5 documentada sob imatinib aquando da mudança para nilotinib, seguida de mudança para nilotinib durante pelo menos dois anos) e que atingiram MR4.5 com o tratamento com nilotinib conforme determinado através do teste de BCR-ABL MolecularMD MRDx, foram incluídos para continuar o tratamento com nilotinib durante 52 semanas (fase de consolidação de nilotinib). 126 dos 163 doentes (77,3%) entraram na fase RLT após atingirem uma resposta molecular profunda sustentada durante a fase de consolidação, definida pelos seguintes critérios:

- as últimas 4 avaliações trimestrais (realizadas de 12 em 12 semanas) mostraram não existir perda confirmada de MR4.5 (BCR-ABL/ABL ≤0,0032% IS) durante um ano.

O parâmetro de avaliação primário foi a proporção de doentes sem perda confirmada de MR4.0 ou perda de RMM durante as 48 semanas após a descontinuação do tratamento.

Tabela 12 Remissão livre de tratamento depois de tratamento com nilotinb após terapêutica anterior com imatinib

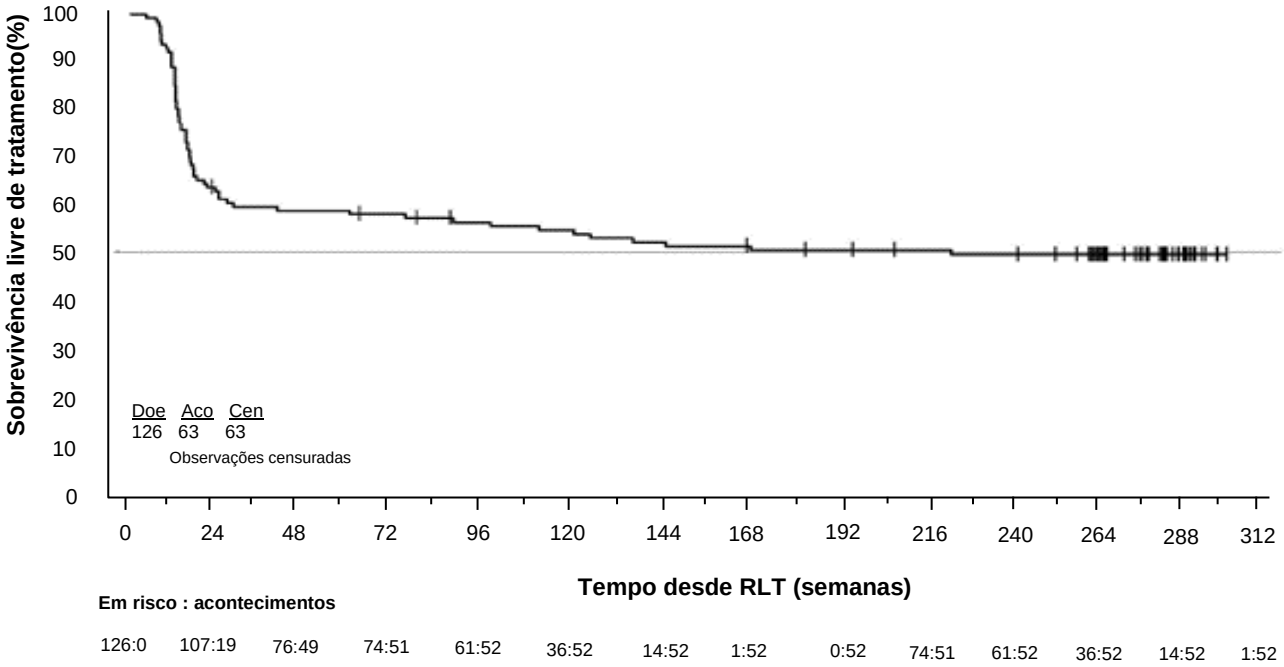
Doentes que entraram na fase RLT	126	
semanas após início de fase RLT	48 semanas	264 semanas
doentes que mantiveram RMM, sem perda confirmada de MR4.0 e sem reinício de nilotinib	73 (57.9%, [IC 95%: 48,8; 66,7])	54 (42,9% [54/126, IC 95%: 34,1; 52,0])
Doentes que interromperam a fase RLT	53	74 [1]
devido a perda confirmada de MR4.0 ou perda de RMM	53 (42,1%)	61 (82,4%)
devido a outras causas	0	13
Doentes que reiniciaram tratamento após perda de RMM ou perda confirmada de MR4.0	51	59
recuperaram MR4.0	48 (94,1%)	56 (94,9%)
recuperaram MR4.5	47 (92,2%)	54 (91,5%)

[1] dois doentes tiveram RMM (análise PCR) às 264 semanas mas interromperam mais tarde e não tiveram mais análises PCR.

A mediana de tempo estimada por Kaplan-Meier (KM) sob tratamento com nilotinib para recuperação MR4.0 e MR4.5 foi 11,1 semanas (IC 95%: 8,1; 12,1) e 13,1 semanas (IC 95%: 12,0; 15,9), respetivamente. A taxa cumulativa de MR4 e MR4.5 recuperadas às 48 semanas após o reinício do tratamento foi 94,9% (56/59 doentes) e 91,5% (54/59 doentes), respetivamente.

A SLT mediana estimada por Kaplan-Meier é 224 semanas (IC 95%: 39,9; NE) (Figura 5); 63 de 126 doentes (50,0%) não tiveram um acontecimento SLT.

Figura 5 Estimativa de Kaplan-Meier de sobrevivência livre de tratamento após início de RLT (análise completa)



População pediátrica

No estudo pediátrico principal realizado com nilotinib, um total de 58 doentes de 2 a <18 anos de idade (25 doentes recém-diagnosticados com LMC Ph + em fase crónica e 33 doentes com LMC Ph + em fase crónica resistente a imatinib/dasatinib ou intolerante a imatinib) receberam tratamento com nilotinib numa dose de 230 mg/m^2 duas vezes por dia, arredondados para a dose de 50 mg mais próxima (até uma dose máxima única de 400 mg). Os principais dados do estudo encontram-se resumidos na Tabela 13.

Tabela 13 Dados resumidos do estudo pediátrico principal realizado com nilotinib

	LMC Ph+ em fase crónica recém diagnosticada (n=25)	LMC Ph+ em fase crónica resistente ou intolerante (n=33)
Tempo mediano em tratamento em meses, (intervalo)	51,9 (1,4 – 61,2)	60,5 (0,7 – 63,5)
Intensidade mediana (intervalo) da dose efetiva (mg/m^2/dia)	377,0 (149 - 468)	436,9 (196 - 493)
Intensidade de dose relativa (%) comparativamente com a dose planeada de 230 mg/m^2 duas vezes por dia Mediana (intervalo) Número de doentes com >90%	 82,0 (32-102) 12 (48,0%)	 95,0 (43-107) 19 (57,6%)
RMM (BCR-ABL/ABL ≤0,1% IS) aos 12 ciclos, (IC 95%)	60%, (38,7; 78,9)	48,5%, (30,8; 66,5)
RMM ao ciclo 12, (IC 95%)	64,0%; (42,5; 82,0)	57,6%; (39,2; 74,5)
RMM ao ciclo 66, (IC 95%)	76,0%; (54,9; 90,6)	60,6%; (42,1; 77,1)
Tempo mediano até RMM em meses (IC 95%)	5,56 (5,52; 10,84)	2,79 (0,03; 5,75)
No. de doentes (%) que atingiram RM4.0 (BCR-ABL/ABL ≤0,01% IS) ao ciclo 66	14 (56,0%)	9 (27,3%)
No. de doentes (%) que atingiram MR4.5 (BCR-ABL/ABL ≤0,0032% IS) ao ciclo 66	11 (44,0%)	4 (12,1%)
Perda confirmada de RMM entre doentes que atingiram RMM	3 em 19	Nenhum em 20
Mutação emergente durante o tratamento	Nenhum	Nenhum
Progressão da doença durante o tratamento	1 doente correspondeu temporariamente à definição técnica para progressão para FA/CB *	1 doente progrediu para FA/CB após 10,1 meses em tratamento
Sobrevivência global No. de acontecimentos Mortes durante o tratamento Mortes durante o acompanhamento de sobrevivência	 0 3 (12%) Não estimável	 0 1 (3%) Não estimável

***** um doente correspondeu temporariamente à definição técnica de progressão para FA/CB (devido ao aumento da contagem de basófilos), um mês após o início do nilotinib (com interrupção temporária do tratamento durante 13 dias durante o primeiro ciclo). O doente permaneceu no estudo, voltou à FC e manteve-se em CHR e CCyR aos 6 ciclos de tratamento com nilotinib.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

As concentrações-pico do nilotinib são atingidas 3 horas após administração oral. A absorção do nilotinib após administração oral foi de aproximadamente 30%. A biodisponibilidade absoluta de nilotinib não foi determinada. Comparativamente com uma solução oral (pH de 1,2 a 1,3), a biodisponibilidade relativa da cápsula de nilotinib é de aproximadamente 50%. Em voluntários saudáveis, os valores de C_{max} e de área sob a curva de concentração plasmática-tempo (AUC) do nilotinib aumentaram em 112% e 82%, respetivamente, comparativamente com condições de jejum, quando Tasigna foi administrado com alimentos. A administração de Tasigna 30 minutos ou 2 horas após os alimentos aumentou a biodisponibilidade do nilotinib em 29% ou 15%, respetivamente (ver secções 4.2, 4.4 e 4.5).

A absorção de nilotinib (biodisponibilidade relativa) pode ser reduzida em aproximadamente 48% e 22% dos doentes com gastrectomia total e gastrectomia parcial, respetivamente.

Distribuição

A relação sangue-plasma do nilotinib é de 0,71. A ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 98% com base em experiências *in vitro*.

Biotransformação

As principais vias metabólicas identificadas em voluntários saudáveis são a oxidação e a hidroxilação. O nilotinib é o principal componente circulante no plasma. Nenhum dos metabolitos contribui significativamente para a atividade farmacológica do nilotinib. O nilotinib é primariamente metabolizado pelo CYP3A4, com uma possível contribuição menor do CYP2C8.

Eliminação

Após uma dose única de nilotinib radiomarcado administrada a indivíduos saudáveis, mais de 90% da dose foi eliminada em 7 dias, principalmente nas fezes (94% da dose). O nilotinib inalterado contribuiu para 69% da dose.

A semivida de eliminação aparente estimada, a partir da farmacocinética de doses múltiplas com a posologia diária, foi de aproximadamente 17 horas. A variabilidade interdoentes na farmacocinética do nilotinib foi moderada a elevada.

Linearidade/não linearidade

A exposição ao nilotinib no estado estacionário foi dependente da dose, com aumentos menores que os proporcionais à dose na exposição sistémica com níveis da dose superiores a 400 mg uma vez por dia. A exposição sistémica diária ao nilotinib com uma dose de 400 mg duas vezes por dia, no estado estacionário, foi 35% mais elevada do que com uma dose de 800 mg uma vez por dia. A exposição sistémica (AUC) de nilotinib no estado estacionário com níveis da dose de 400 mg duas vezes por dia foi aproximadamente 13,4% superior aos níveis da dose de 300 mg duas vezes por dia. O vale e o pico de concentrações com mais de12 meses foram aproximadamente 15,7% e 14,8% superiores após a administração de 400 mg duas vezes por dia comparado com a administração de 300 mg duas vezes por dia. Não se registou nenhum aumento relevante na exposição ao nilotinib quando a dose foi aumentada de 400 mg duas vezes por dia para 600 mg duas vezes por dia.

As condições do estado estacionário são atingidas cerca do dia 8. O aumento na exposição sérica ao nilotinib entre a primeira dose e o estado estacionário foi aproximadamente 2-vezes para a posologia diária e 3,8-vezes para posologia duas vezes por dia.

Estudos de biodisponibilidade/bioequivalência

A administração da dose única de 400 mg de nilotinib, usando 2 cápsulas de 200 mg , das quais o conteúdo de cada cápsula foi disperso numa colher de chá com sumo de maçã, mostrou ser bioequivalente à administração de 2 cápsulas intactas de 200 mg.

População pediátrica

Após administração de nilotinib a doentes pediátricos, em doses de 230 mg/m^2 duas vezes por dia, arredondados para a dose de 50 mg mais próxima (até uma dose máxima de 400 mg), a exposição no estado estacionário e a depuração do nilotinib foram semelhantes (entre 2-vezes) às de doentes adultos tratados com 400 mg duas vezes por dia. A exposição farmacocinética do nilotinib após uma dose única ou doses múltiplas pareceu ser comparável entre doentes pediátricos de 2 anos a <10 anos de idade e de ≥10 anos a <18 anos de idade.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O nilotinib foi avaliado em estudos de segurança farmacológica, toxicidade da dose repetida, genotoxicidade, toxicidade reprodutiva, fototoxicidade e em estudos de carcinogenicidade (ratos e ratinhos).

Estudos de farmacologia de segurança

O nilotinib não teve efeitos sobre o SNC ou sobre a função respiratória. Estudos *in vitro* de segurança cardíaca demonstraram um sinal pré-clínico para prolongamento do intervalo QT, com base no bloqueio das correntes hERG e prolongamento da duração potencial de ação pelo nilotinib, em corações isolados de coelhos. Não foram observados efeitos sobre os parâmetros do ECG em cães ou macacos tratados até 39 semanas ou num estudo especial de telemetria em cães.

Estudos de toxicidade de dose repetida

Estudos de toxicidade com doses repetidas em cães com duração até 4 semanas e em macacos *cynomolgus* até 9 meses revelaram o fígado como órgão alvo preferencial da toxicidade do nilotinib. As alterações incluíram aumentos da atividade da alanina aminotransferase e da fosfatase alcalina e resultados histopatológicos (essencialmente hiperplasia/hipertrofia da célula sinusoidal ou célula de Kupffer, hiperplasia do ducto biliar e fibrose periportal). Em geral, as alterações laboratoriais foram completamente reversíveis após um período de recuperação de quatro semanas e as alterações histológicas mostraram reversibilidade parcial. As exposições aos níveis de dose mais baixas para as quais se verificaram efeitos no fígado foram inferiores à exposição em seres humanos com uma dose de 800 mg/dia. Foram observadas apenas alterações mínimas do fígado em ratinhos ou ratos tratados durante 26 semanas. Foram observados aumentos reversíveis dos níveis de colesterol em ratos, cães e macacos.

Estudos de genotoxicidade

Os estudos de genotoxicidade em sistemas bacterianos *in vitro* e em sistemas *in vitro* e *in vivo* em mamíferos, com e sem ativação metabólica, não revelaram qualquer evidência de potencial mutagénico do nilotinib.

Estudos de carcinogenicidade

No estudo de carcinogenicidade de 2-anos desenvolvido em ratos, o órgão alvo principal para lesões não neoplásicas foi o útero (dilatação, ectasia vascular, hiperplasia das células endoteliais, inflamação e/ou hiperplasia epitelial). Não houve evidência de carcinogenicidade após administração de 5, 15 e 40 mg/kg/dia de nilotinib. As exposições (em termos de AUC) ao nível de dose mais elevada representaram aproximadamente 2x a 3x a exposição humana diária no estado estacionário (com base na AUC) a nilotinib na dose de 800 mg/dia.

No estudo de carcinogenecidade Tg.rasH2, de 26 semanas em ratinhos, em que nilotinib foi administrado a 30, 100 e 300 mg/kg/dia, foram detetados papilomas/carcinomas da pele com 300 mg/kg, representando aproximadamente 30 a 40 vezes (com base na AUC) a exposição no ser humano da dose máxima aprovada de 800 mg/dia (administrada a 400 mg duas vezes por dia). O Nível Sem Efeito Observado (NOEL) para as lesões neoplásicas da pele foi de 100 mg/kg/dia, representando aproximadamente 10 a 20 vezes a exposição no ser humano na dose máxima aprovada de 800 mg/dia (administrada a 400 mg duas vezes por dia). Os principais órgãos-alvo para lesões não neoplásicas foram a pele (hiperplasia epidérmica), o crescimento dos dentes (degeneração/atrofia do esmalte dos incisivos superiores e inflamação da gengiva/epitélio odontogénico dos incisivos) e do timo (aumento da incidência e/ou da gravidade da redução dos linfócitos).

Estudos de toxicidade reprodutiva e fertilidade

O nilotinib não induziu teratogenicidade, mas revelou toxicidade embrionária e fetal em doses que também revelaram toxicidade materna. Foi observado um aumento das perdas pós-implantação quer num estudo de fertilidade, que envolveu tratamento de machos e fêmeas, quer num estudos de embriotoxicidade, que envolveu o tratamento de fêmeas. Nos estudos de embriotoxicidade registaram-se letalidade embrionária e efeitos fetais (essencialmente diminuição do peso dos fetos, fusão prematura dos ossos da face (fusão maxilozigomática), alterações viscerais e do esqueleto) em ratos e aumento na reabsorção de fetos e alterações do esqueleto em coelhos. Num estudo de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos, a exposição materna ao nilotinib causou redução no peso corporal dos ratos jovens, com alterações associadas nos parâmteros de desenvolvimento físico, bem como nos índices de acasalamento e fertilidade na descendência. A exposição ao nilotinib em fêmeas ao *Nível de Efeito Adverso Não Observado* foi geralmente inferior ou igual à exposição em seres humanos a 800 mg/dia.

Não foram verificados efeitos na contagem/motilidade do esperma ou na fertilidade em ratos machos e fêmeas na dose mais alta testada, aproximadamente 5 vezes a dose recomendada em seres humanos.

Estudos em animais jovens

Num estudo de desenvolvimento em animais jovens, nilotinib foi administrado por via oral por sonda nasogástrica a ratos jovens desde a primeira semana após o parto até à idade de jovens adultos (dia 70 após o parto) em doses de 2, 6 e 20 mg/kg/dia. Além do estudo dos parâmetros padrão, foram efetuadas avaliações das fases de desenvolvimento, dos efeitos do SNC, do acasalamento e da fertilidade. Baseado numa redução do peso corporal em ambos os géneros, e numa separação retardada do prepúcio nos ratos do sexo masculino (que pode estar associada à redução do peso), o *Nível do Efeitol Não Observado* em ratos jovens foi considerado 6 mg/kg/dia. Os animais jovens não têm sensibilidade aumentada ao nilotinib em relação aos adultos. Além disso, o perfil de toxicidade nos ratos jovens foi comparável ao observados nos ratos adultos.

Estudos de fototoxicidade

O nilotinib demonstrou absorver a luz nos intervalos UV-B e UV-A; é distribuído através da pele e mostrou um potencial fototóxico *in vitro*, mas não foram observados efeitos *in vivo*. Assim, o risco de que o nilotinib cause fotossensibilidade em doentes é considerado muito baixo.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Tasigna 50 mg cápsulas

Conteúdo da cápsula
Lactose monohidratada
Crospovidona Tipo A
Poloxamero 188
Sílica coloidal anidra
Estearato de magnésio

Invólucro da cápsula
Gelatina
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Óxido de ferro amarelo (E172)

Tinta de impressão
Goma laca
Óxido de ferro preto (E172)
Propilenoglicol
Hidróxido de amónia

Tasigna 150 mg cápsulas

Conteúdo da cápsula
Lactose monohidratada
Crospovidona Tipo A
Poloxamero 188
Sílica coloidal anidra
Estearato de magnésio

Invólucro da cápsula
Gelatina
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Óxido de ferro amarelo (E172)

Tinta de impressão
Goma laca
Óxido de ferro preto (E172)
Álcool n-butílico
Propilenoglicol
Etanol desidratado
Álcool isopropílico
Hidróxido de amónia

Tasigna 200 mg cápsulas

Conteúdo da cápsula
Lactose monohidratada
Crospovidona Tipo A
Poloxamero 188
Sílica coloidal anidra
Estearato de magnésio

Invólucro da cápsula
Gelatina
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)

Tinta de impressão
Goma laca (E904)
Álcool desidratado
Álcool isopropílico
Álcool butílico
Propilenoglicol
Solução forte de amónia
Hidróxido de potássio
Óxido de ferro vermelho (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Tasigna está disponível nas seguintes apresentações:

Tasigna 50 mg cápsulas

Blisters PVC/PVDC/Alu
- Embalagem contendo 120 (3 embalagens de 40) cápsulas.

Tasigna 150 mg cápsulas

Blisters de PVC/PVDC/Alu
- Embalagens unitárias contendo 28 cápsulas (7 blisters diários, cada um contendo 4 cápsulas) ou 40 cápsulas (5 blisters, cada um contendo 8 cápsulas).
- Embalagens múltiplas contendo 112 cápsulas (4 embalagens de 28), 120 cápsulas (3 embalagens de 40) ou 392 cápsulas (14 embalagens de 28).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Tasigna 200 mg cápsulas

Blisters PVC/PVDC/Alu

- Embalagens unitárias contendo 28 cápsulas numa bolsa.
- Embalagens unitárias contendo 28 cápsulas (7 blisters diários, cada um contendo 4 cápsulas) ou 40 cápsulas (5 blisters, cada um contendo 8 cápsulas).
- Embalagens múltiplas contendo 112 cápsulas (4 bolsas de 28).
- Embalagens múltiplas contendo 112 cápsulas (4 embalagens de 28), 120 cápsulas (3 embalagens de 40) ou 392 cápsulas (14 embalagens de 28).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Tasigna 50 mg cápsulas

EU/1/07/422/015

Tasigna 150 mg cápsulas

EU/1/07/422/005-006
EU/1/07/422/009-010
EU/1/07/422/013

Tasigna 200 mg cápsulas

EU/1/07/422/001
EU/1/07/422/003
EU/1/07/422/007-008
EU/1/07/422/011-012
EU/1/07/422/014

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 19 de novembro de 2007
Data da última renovação: 20 de setembro de 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu

ANEXO II

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

50 mg cápsulas
Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Eslovénia

Novartis Farmacéutica SA
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Espanha

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberga
Alemanha

Lek d.d, PE PROIZVODNJA LENDAVA
Trimlini 2D
Lendava, 9220
Eslovénia

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberga
Alemanha

150 mg cápsulas, 200 mg cápsulas
Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Eslovénia

Lek d.d, PE PROIZVODNJA LENDAVA
Trimlini 2D
Lendava, 9220
Eslovénia

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberga
Alemanha

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberga
Alemanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios Periódicos de Segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tasigna 50 mg cápsulas
nilotinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma cápsula contém 50 mg de nilotinib (como cloridrato monohidratado).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose – ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsula

120 cápsulas (3 embalagens de 40).

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/422/015 120 cápsulas

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Tasigna 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGENS INTERMÉDIAS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tasigna 50 mg cápsulas
nilotinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma cápsula contém 50 mg de nilotinib (como cloridrato monohidratado).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose – ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsula

40 cápsulas. Não vender separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/422/015 120 cápsulas

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Tasigna 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS *BLISTER* OU FITAS CONTENTORAS

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tasigna 50 mg cápsulas
nilotinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM UNITÁRIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tasigna 150 mg cápsulas
nilotinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma cápsula contém 150 mg de nilotinib (como cloridrato monohidratado).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose – ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsula

28 cápsulas
40 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/422/005	28 cápsulas
EU/1/07/422/009	40 cápsulas

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Tasigna 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS *BLISTER* OU FITAS CONTENTORAS

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tasigna 150 mg cápsulas
nilotinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM MÚLTIPLA (INCLUINDO BLUE BOX)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tasigna 150 mg cápsulas
nilotinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma cápsula contém 150 mg de nilotinib (como cloridrato monohidratado).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose – ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsula

Embalagem múltipla: 112 cápsulas (4 embalagens de 28).
Embalagem múltipla: 120 cápsulas (3 embalagens de 40).
Embalagem múltipla: 392 cápsulas (14 embalagens de 28).

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/422/006	112 cápsulas
EU/1/07/422/010	120 cápsulas
EU/1/07/422/013	392 cápsulas

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Tasigna 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGENS INTERMÉDIAS DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (SEM BLUE BOX)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tasigna 150 mg cápsulas
nilotinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma cápsula contém 150 mg de nilotinib (como cloridrato monohidratado).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose – ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsula

28 cápsulas. Componente de uma embalagem múltipla. Não vender separadamente.
40 cápsulas. Componente de uma embalagem múltipla. Não vender separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/422/006	112 cápsulas
EU/1/07/422/010	120 cápsulas
EU/1/07/422/013	392 cápsulas

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Tasigna 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM UNITÁRIA (BOLSA)
EMBALAGEM UNITÁRIA (CAIXA)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tasigna 200 mg cápsulas
nilotinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma cápsula contém 200 mg de nilotinib (como cloridrato monohidratado).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose – ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsula

28 cápsulas
40 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/422/001	PVC/PVDC/Alu [em bolsa] 28 cápsulas
EU/1/07/422/007	PVC/PVDC/Alu [em caixa] 28 cápsulas
EU/1/07/422/011	PVC/PVDC/Alu [em caixa] 40 cápsulas

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Tasigna 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tasigna 200 mg cápsulas
nilotinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM MÚLTIPLA [BOLSA] (INCLUINDO BLUE BOX)
EMBALAGEM MÚLTIPLA [CAIXA] (INCLUINDO BLUE BOX)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tasigna 200 mg cápsulas
nilotinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma cápsula contém 200 mg de nilotinib (como cloridrato monohidratado).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose – ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsula

Embalagem múltipla: 112 cápsulas (4 bolsas de 28).
Embalagem múltipla: 112 cápsulas (4 embalagens de 28).
Embalagem múltipla: 120 cápsulas (3 embalagens de 40).
Embalagem múltipla: 392 cápsulas (14 embalagens de 28).

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/422/003	PVC/PVDC/Alu [em bolsa] 112 cápsulas
EU/1/07/422/008	PVC/PVDC/Alu [em caixa] 112 cápsulas
EU/1/07/422/012	PVC/PVDC/Alu [em caixa] 120 cápsulas
EU/1/07/422/014	PVC/PVDC/Alu [em caixa] 392 cápsulas

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Tasigna 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

BOLSAS INTERMÉDIAS DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (SEM BLUE BOX)
CAIXAS INTERMÉDIAS DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (SEM BLUE BOX)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tasigna 200 mg cápsulas
nilotinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma cápsula contém 200 mg de nilotinib (como cloridrato monohidratado).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose – ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsula

28 cápsulas. Componente de uma embalagem múltipla contendo 4 bolsas. Não vender separadamente.
28 cápsulas. Componente de uma embalagem múltipla contendo 4 caixas. Não vender separadamente.
40 cápsulas. Componente de uma embalagem múltipla contendo 3 caixas. Não vender separadamente.
28 cápsulas. Componente de uma embalagem múltipla contendo 14 caixas. Não vender separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/422/003	PVC/PVDC/Alu [em bolsa] 112 cápsulas
EU/1/07/422/008	PVC/PVDC/Alu [em caixa] 112 cápsulas
EU/1/07/422/012	PVC/PVDC/Alu [em caixa] 120 cápsulas
EU/1/07/422/014	PVC/PVDC/Alu[em caixa] 392 cápsulas

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Tasigna 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Tasigna 50 mg, 150 mg e 200 mg cápsulas
nilotinib

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Tasigna e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Tasigna
3. Como tomar Tasigna
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Tasigna
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Tasigna e para que é utilizado

O que é Tasigna
Tasigna é um medicamento contendo uma substância ativa chamada nilotinib.

Para que é utilizado Tasigna
Tasigna é usado para tratar um tipo de leucemia chamada leucemia mieloide crónica positiva para o cromossoma Filadélfia (LMC Ph-positiva). A LMC é um tipo de cancro no sangue que leva a que o organismo produza demasiados glóbulos brancos anormais.

Tasigna é usado em doentes adultos e pediátricos com LMC recém-diagnosticada ou em doentes com LMC que já não estejam a beneficiar do tratamento anterior, incluindo imatinib. É também usado em doentes adultos e pediátricos que experienciem efeitos secundários graves com o tratamento anterior e que não seja possível continuarem com ele.

Como atua Tasigna
Em doentes com LMC, uma alteração do DNA (material genético) desencadeia um sinal que leva o organismo a produzir glóbulos brancos anormais. Tasigna bloqueia este sinal, parando assim a produção destas células.

Monitorização durante o tratamento com Tasigna
Serão-lhe efetuados testes regulares, incluindo testes sanguíneos, durante o tratamento. Estes testes irão monitorizar.
- a quantidade de células sanguíneas (glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas) no organismo para ver como Tasigna está a ser tolerado.
- a função hepática e a função pancreática no organismo para ver como Tasigna está a ser tolerado.
- os eletrólitos no organismo (potássio, magnésio). Estes são importantes para o funcionamento do seu coração.
- o nível de açúcar e gorduras no sangue.

A frequência cardíaca irá também ser verificada através de um aparelho que mede a atividade elétrica do coração (um exame chamado "ECG").

O seu médico irá avaliar regularmente o seu tratamento e decidir se deve continuar a tomar Tasigna. Se lhe disserem para suspender este medicamento, o seu médico irá continuar a monitorizar a LMC e pode dizer-lhe que tem de recomeçar a tomar Tasigna se a sua condição de saúde indicar que isso é necessário.

Se tiver quaisquer questões sobre o modo como Tasigna atua ou porque lhe foi prescrito ou à sua criança, fale com o seu médico.

2. O que precisa de saber antes de tomar Tasigna

Siga todas as instruções do seu médico cuidadosamente. Elas podem diferir da informação geral contida neste folheto.

Não tome Tasigna
- se tem alergia ao nilotinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Se pensa que pode ser alérgico, informe o seu médico **antes de tomar Tasigna.**

Advertências e precauções
Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Tasigna:
- se tiver sofrido acontecimentos cardiovasculares anteriormente, tais como um ataque cardíaco, dor no peito (angina), problemas na irrigação de sangue ao cérebro (acidente vascular cerebral) ou problemas com a irrigação de sangue para as pernas (claudicação), ou se tiver fatores de risco para doenças cardiovasculares, tais como pressão arterial elevada (hipertensão), diabetes ou problemas com o nível de gorduras no sangue (dislipidemias).
- se tiver uma **perturbação cardíaca**, tal como uma anomalia do sinal elétrico chamada "prolongamento do intervalo QT".
- se estiver a ser **tratado com medicamentos** que baixem o colesterol no seu sangue (estatinas), afetem o batimento cardíaco (antiarrítmicos) ou o fígado (ver **Outros medicamentos e Tasigna**).
- se tiver falta de potássio ou de magnésio.
- se tem uma doença do fígado ou pâncreas.
- se tiver sintomas tais como facilidade em fazer hematomas, sensação de cansaço ou falta de ar ou se teve infeções repetidas.
- se teve uma intervenção cirúrgica que envolveu a remoção da totalidade do estômago (gastrectomia total).
- se alguma vez teve ou possa ter uma infeção pelo vírus da Hepatite B. Tasigna pode fazer com que a Hepatite B volte a ficar ativa, o que pode levar à morte em alguns casos. Os doentes devem ser avaliados cuidadosamente pelo médico para identificar sinais desta infeção antes de iniciarem o tratamento.

Se qualquer destas situações se aplica a si ou à sua criança, fale com o seu médico.

Durante o tratamento com Tasigna

- se desmaiar (perda de consciência) ou tiver um batimento cardíaco irregular enquanto estiver a tomar este medicamento, **informe o seu médico imediatamente** uma vez que pode ser um sinal de doença grave do coração. O prolongamento do intervalo QT ou um batimento cardíaco irregular pode levar a morte súbita. Foram notificados casos pouco frequentes de morte súbita em doentes a tomar Tasigna.
- se tiver palpitações cardíacas súbitas, fraqueza ou paralisia muscular graves, convulsões ou alterações súbitas no seu pensamento ou nível de alerta**, informe o seu médico imediatamente** pois estes podem ser sinais de um rápido colapso das células cancerígenas, chamado síndrome de lise tumoral. Foram notificados casos raros de síndroma de lise tumoral em doentes tratados com Tasigna.
- se sentir dor no peito ou desconforto, dormência ou fraqueza, problemas a andar ou a falar, dor, descoloração ou uma sensação de frio num membro, **fale com o seu médico imediatamente**, pois pode ser um sinal de um acontecimento cardiovascular. Foram notificados acontecimentos cardiovasculares graves, incluindo problemas com o fluxo sanguíneo para a perna (doença arterial oclusiva periférica), doença isquémica do coração e problemas com a irrigação do sangue ao cérebro (acidente vascular cerebral isquémico) em doentes a tomar Tasigna. O seu médico deve avaliar o nível de gorduras (lípidos) e açúcar no sangue antes de iniciar o tratamento com Tasigna e durante o tratamento.
- se sentir inchaço dos pés ou mãos, inchaço generalizado ou aumento de peso rápido informe o seu médico, pois estes podem ser sinais de retenção de líquidos grave. Foram notificados casos pouco frequentes de retenção de líquidos grave em doentes tratados com Tasigna.

Se é pai de uma criança que está a ser tratada com Tasigna, informe o médico se alguma das situações acima se aplicar ao seu filho.

Crianças e adolescentes

Tasigna é um tratamento para crianças e adolescentes com LMC. Não existe experiência com a utilização deste medicamento em crianças com menos de 2 anos de idade. Não existe experiência com a utilização de Tasigna em crianças com menos de 10 anos de idade recém-diagnosticadas e experiência limitada em doentes com menos de 6 anos de idade que já não estejam a beneficiar de tratamentos anteriores para a LMC.

Algumas crianças e adolescentes a tomar Tasigna podem ter um crescimento mais lento do que o normal. O médico irá monitorizar o crescimento nas consultas regulares.

Outros medicamentos e Tasigna
Tasigna pode interferir com outros medicamentos.

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Estes incluem em particular:
- antiarrítmicos – usados para tratar o batimento cardíaco irregular;
- cloroquina, halofantrina, claritromicina, haloperidol, metadona, moxifloxacina – medicamentos que podem ter um efeito indesejado sobre a atividade elétrica cardíaca;
- cetoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina – usados para tratar infecções;
- ritonavir – um medicamento da classe "antiproteases" para tratar o VIH;
- carbamazepina, fenobarbital, fenitoína – usada para tratar a epilepsia;
- rifampicina – usada para tratar a tuberculose;
- hipericão – um produto de origem vegetal usado no tratamento da depressão e outras condições (também conhecido como *Hypericum perforatum*);
- midazolam – usado para aliviar a ansiedade antes de uma cirurgia;
- alfentanil e fentanil – usados para tratar a dor e como sedativo antes ou durante uma cirurgia ou procedimento médico;
- ciclosporina, sirolímus e tacrolímus – medicamentos que suprimem a capacidade de "auto-defesa" e de combater as infeções do organismo e são vulgarmente usados para prevenir a rejeição de órgãos transplantados tais como fígado, coração e rim;
- dihidroergotamina e ergotamina – usadas para tratar a demência;
- lovastatina, sinvastatina – usadas para tratar os níveis altos de gordura no sangue;
- varfarina – usada para tratar problemas de coagulação sanguínea (tais como coágulos sanguíneos ou tromboses);
- astemizole, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina, bepridil, ou alcaloides ergot (ergotamina, dihidroergotamina).

Estes medicamentos devem ser evitados durante o seu tratamento com Tasigna. Se estiver a tomar algum destes medicamentos, o seu medico poderá receitar-lhe outros medicamentos alternativos.

Se estiver a tomar uma estatina (um tipo de medicamento para baixar o colesterol no seu sangue), fale com o seu médico ou farmacêutico. Se usado com certas estatinas, Tasigna pode aumentar o risco de problemas musculares relacionados com as estatinas, que em raras ocasiões podem levar a lesões musculares graves (rabdomiólise), resultando em lesão renal.

Além disso, antes de tomar Tasigna, informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar algum antiácido, que são medicamentos contra a azia. Os seguintes medicamentos não devem ser tomados juntamente com Tasigna;
- bloqueadores H2, que diminuem a produção de ácido no estômago. Os bloqueadores H2 devem ser tomados aproximadamente 10 horas antes e aproximadamente 2 horas depois de tomar Tasigna.
- antiácidos tais como os que contêm hidróxido de alumínio, hidróxido de magnésio e simeticone, que neutralizam a acidez elevada no estômago. Estes antiácidos devem ser tomados aproximadamente 2 horas antes ou aproximadamente 2 horas depois de tomar Tasigna.

Deve também informar o seu médico **se já estiver a tomar Tasigna** e lhe for prescrito um novo medicamento que não tenha tomado previamente durante o tratamento com Tasigna.

Tasigna com alimentos e bebidas
Não tome Tasigna com alimentos. Os alimentos podem aumentar a absorção de Tasigna e, assim, aumentar a quantidade de Tasigna no sangue, possívelmente até níveis prejudiciais. Não beba sumo de toranja ou coma toranja. Isso pode aumentar a quantidade de Tasigna no sangue até um nível possivelmente prejudicial.

Gravidez e amamentação
- **Tasigna não é recomendado durante a gravidez** a não ser que seja claramente necessário. Se está grávida ou pensa que pode estar, informe o seu médico que discutirá consigo se pode continuar a tomar este medicamento durante a sua gravidez.
- **Mulheres que possam engravidar** devem usar métodos contracetivos altamente efetivos durante o tratamento com Tasigna e até duas semanas após o final do tratamento.
- **O aleitamento não é recomendado** durante o tratamento com Tasigna e durante duas semanas após a última dose. Informe o seu médico se estiver a amamentar.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Se sentir efeitos secundários (tais como tonturas ou perturbações visuais) com um potencial impacto na capacidade de conduzir ou usar quaisquer ferramentas ou máquinas com segurança após tomar este medicamento, deve evitar estas atividades até que o efeito tenha desaparecido.

Tasigna contém lactose
Este medicamento contém lactose, também conhecida como açúcar do leite. Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar Tasigna

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Que quantidade tomar de Tasigna

Utilização em adultos
- **Doentes com LMC recém-diagnosticada**: A dose recomendada é de 600 mg por dia. Esta dose obtém-se tomando duas cápsulas de 150 mg duas vezes por dia.
- **Doentes que já não estejam a beneficiar de tratamento anterior para a LMC:** A dose recomendada é de 800 mg por dia. Esta dose obtém-se tomando duas cápsulas de 200 mg duas vezes por dia.

Utilização em crianças e adolescentes
- A dose a dar à sua criança irá depender da altura e peso da criança. O médico calculará a dose correta a utilizar e dir-lhe-á quais e quantas cápsulas de Tasigna deve dar à sua criança. A dose diária total a dar à sua criança não deve exceder 800 mg.

O seu médico pode receitar uma dose mais baixa dependendo da forma como responde ao tratamento.

Pessoas idosas (65 anos de idade e mais velhos)
Tasigna pode ser usado por pessoas com 65 anos de idade e mais velhos na mesma dose que para outros adultos.

Quando tomar Tasigna
Tome as cápsulas:
- duas vezes por dia (aproximadamente a cada 12 horas);
- pelo menos 2 horas após qualquer alimento;
- depois espere 1 hora antes de voltar a comer.

Se tiver questões sobre quando tomar este medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.
Tomar Tasigna à mesma hora todos os dias ajuda-lo-á a lembrar-se de quando tomar as suas cápsulas.

Como tomar Tasigna
- Engula as cápsulas inteiras com água.
- Não ingira alimentos juntamente com as cápsulas.
- Não abra as cápsulas, a não ser que não seja capaz de as engolir. Se tiver dificuldades em engolir as cápsulas, pode dissolver o conteúdo de cada cápsula **numa** colher de chá com sumo de maçã (puré de maçã) e tomar imediatamente. Não use mais do que uma colher de chá com sumo de maçã por cada cápsula e não use nenhum alimento que não seja o sumo de maçã.

Durante quanto tempo tomar Tasigna
Continue a tomar Tasigna todos os dias durante o tempo que o seu médico lhe indicar. Este é um tratamento de longa duração. O seu médico irá monitorizar regularmente a sua condição e verificar que o tratamento está a ter o efeito desejado.
O seu médico pode considerar a descontinuação do tratamento com Tasigna com base em critérios específicos.
Se tiver questões sobre durante quanto tempo deve tomar Tasigna, fale com o seu médico.

Se tomar mais Tasigna do que deveria
Se tomar mais Tasigna do que deveria, ou se outra pessoa acidentalmente tomar as suas cápsulas, contacte imediatamente um médico ou um hospital para aconselhamento. Leve consigo a embalagem das cápsulas e este folheto informativo. Poderá ser necessário tratamento médico.

Caso se tenha esquecido de tomar Tasigna
Se se esquecer de uma dose, tome a sua próxima dose conforme previsto. Não tome uma dose a dobrar para compensar a cápsula que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Tasigna
Não pare de tomar este medicamento a não ser que o seu médico lhe diga para o fazer. Parar de tomar Tasigna sem recomendação do seu médico coloca-o em risco de agravar a sua doença o que pode ter consequências fatais. Assegure-se de que fala com o seu médico, enfermeiro e/ou farmacêutico se estiver a considerar parar de tomar Tasigna.

Se o seu médico lhe recomendar a descontinuação de tratamento com Tasigna
O seu médico irá avaliar regularmente o seu tratamento com um teste de diagnóstico específico e decidir se deve continuar a tomar este medicamento. Se lhe disserem para deixar de tomar Tasigna, o seu médico irá continuar a monitorizar a LMC antes, durante e após a interrupção de Tasigna e pode dizer-lhe que tem de recomeçar a tomar Tasigna se a sua condição indicar que é necessário.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. A maioria dos efeitos secundários são ligeiros a moderados e geralmente irão desaparecer após alguns dias ou algumas semanas de tratamento.

Alguns efeitos indesejáveis podem ser graves.

- sinais de dor musculosquelética: dor nas articulações e músculos
- sinais de perturbações cardíacas: dor no peito ou desconforto, tensão arterial elevada ou baixa, ritmo cardíaco irregular (rápido ou lento), palpitações (sensação de batimento cardíaco rápido), desmaios, coloração azul nos lábios, língua ou pele
- sinais de obstrução arterial: dor, desconforto, fraqueza ou cãibras nos músculos das pernas, que podem ser resultado da diminuição do fluxo sanguíneo, úlceras nas pernas ou braços que cicatrizam lentamente ou que não cicatrizam de todo, e mudanças visíveis de cor (azulado ou palidez) ou temperatura (arrefecimento) da perna, do braço, ou dedos dos pés ou das mãos afetados
- sinais de pouca atividade da glândula tiroide: ganho de peso, cansaço, perda de cabelo, fraqueza muscular, sensação de frio
- sinais de muita atividade da glândula tiroide: batimentos cardíacos rápidos, olhos salientes, perda de peso, inchaço na parte frontal do pescoço
- sinais de perturbações renais ou nas vias urinárias: sede, pele seca, irritabilidade, urina escura, diminuição do volume de urina, dificuldade e dor ao urinar, sensação exagerada de necessidade de urinar, sangue na urina, coloração anormal da urina
- sinais de níveis elevados de açúcar no sangue: sede excessiva, elevado volume de urina, aumento do apetite com perda de peso, cansaço
- sinais de vertigem: tonturas ou sensação de andar à roda
- sinal de pancreatite: dor abdominal superior (média ou esquerda) grave
- sinais de perturbações na pele: inchaço vermelho doloroso, dor na pele, vermelhidão na pele, descamação ou bolhas
- sinais de retenção de líquidos: aumento de peso rápido, inchaço das mãos, tornozelos, pés ou face
- sinais de enxaqueca: dor de cabeça intensa, muitas vezes acompanhada de náuseas, vómitos e sensibilidade à luz
- sinais de perturbações no sangue: febre, hematomas fáceis ou sangramento inexplicada, infeções graves ou frequentes, fraqueza inexplicada
- sinais de coagulação numa veia: inchaço e dor numa parte do corpo
- sinais de perturbações do sistema nervoso: fraqueza ou paralisia dos membros ou da face, dificuldade em falar, dores de cabeça graves, ver, sentir ou ouvir coisas que não existem, alterações na visão, perda de consciência, confusão, desorientação, tremor, sensação de formigueiro, dor ou dormência nos dedos das mãos e dos pés
- sinais de perturbações nos pulmões: dificuldade em respirar ou respiração dolorosa, tosse, pieira com ou sem febre, inchaço dos pés ou pernas
- sinais de perturbações gastrointestinais: dor abdominal, náuseas, vómitos com sangue, fezes negras ou com sangue, prisão de ventre, azia, refluxo do ácido do estômago, abdómen inchado
- sinais de doenças do fígado: pele e olhos amarelos, náuseas, perda de apetite, urina de cor escura
- sinais de infeção do fígado: recorrência (reativação) da infeção pelo vírus da Hepatite B
- sinais de perturbações nos olhos: distúrbios da visão incluindo visão turva, visão dupla ou perceção de clarões de luz, diminuição da nitidez ou perda de visão, sangue no olho, aumento da sensibilidade dos olhos à luz, dor no olho, vermelhidão, comichão ou irritação, olho seco, inchaço ou comichão nas pálpebras
- sinais de desequilíbrio eletrolítico: náuseas, falta de ar, batimento cardíaco irregular, urina turva, cansaço e/ou desconforto nas articulações associado a alterações de exames sanguíneos (tais como. níveis elevados de potássio, ácido úrico e fósforo e níveis baixos de cálcio)

Contacte imediatamente o seu médico se sentir algum dos efeitos mencionados acima.

Alguns efeitos indesejáveis são muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)
- diarreia
- dores de cabeça
- falta de energia
- dor muscular
- comichão, erupção na pele
- náuseas
- prisão de ventre
- vómitos
- queda de cabelo
- dor nos membros, dor óssea e dor na coluna ao descontinuar o tratamento com Tasigna
- atraso no crescimento em crianças e adolescentes
- infeções do trato respiratório superior incluindo dor de garganta e corrimento nasal ou nariz entupido, espirros
- nível baixo de células do sangue (glóbulos vermelhos, plaquetas) ou hemoglobina
- nível alto de lipase no sangue (função do pâncreas)
- nível alto de bilirrubina no sangue (função do fígado)
- nível alto de alanina aminotransferases (enzimas do fígado)

Alguns efeitos indesejáveis são frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)
- pneumonia
- dor abdominal, desconforto gástrico após as refeições, flatulência, inchaço ou dilatação do abdómen
- dor óssea, espasmos musculares
- dor (incluindo dor no pescoço)
- pele seca, acne, diminuição da sensibilidade da pele
- diminuição ou aumento de peso
- insónia, depressão, ansiedade
- suores noturnos, suar excessivamente
- sensação geral de mal-estar
- sangramento do nariz
- sinais de gota: articulações doridas e inchadas
- incapacidade de atingir ou manter uma ereção
- sintomas tipo-gripe
- dor de garganta
- bronquite
- dor de ouvidos, ouvir ruídos (p. ex. zumbidos) que não são de origem externa (também chamados acufenos)
- hemorroidas
- períodos menstruais intensos
- comichão na raíz do cabelo
- candidíase oral ou vaginal
- sinais de conjutivite: lacrimejo com comichão, vermelhidão e inchaço dos olhos
- irritação ocular, vermelhidão nos olhos
- sinais de hipertensão: tensão arterial alta, dor de cabeça, tonturas
- rubor
- sinais de doença arterial oclusiva periférica: dor, desconforto, fraqueza ou cãibras nos músculos das pernas, que podem ser resultado da diminuição do fluxo sanguíneo, úlceras nas pernas ou braços que cicatrizam lentamente ou que não cicatrizam de todo, e mudanças visíveis de cor (azulado ou palidez) ou temperatura (arrefecimento) das pernas ou braços (sinais possíveis de um bloqueio numa artéria da perna, do braço, ou dedos dos pés ou das mãos afetados)
- falta de ar (também chamada dispneia)
- aftas na boca com inflamação das gengivas (também chamada estomatite)
- nível elevado de amilase no sangue (função do pâncreas)
- nível elevado de creatinina no sangue (função dos rins)
- níveis elevados de fosfatase alcalina ou creatina fosfocinase no sangue
- níveis elevados de aspartato aminotransferases (enzimas do fígado) no sangue

- níveis elevados de gama-glutamiltransferases (enzimas do fígado) no sangue
- sinais de leucopenia ou neutropenia: nível baixo de glóbulos brancos no sangue
- aumento do número de plaquetas ou glóbulos brancos no sangue
- nível baixo de magnésio, potássio, sódio, cálcio ou fósforo no sangue
- níveis elevados de potássio, cálcio ou fósforo no sangue
- níveis elevados de gorduras (incluindo colesterol) no sangue
- nível elevado de ácido úrico no sangue

Alguns efeitos indesejáveis são pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)
- alergia (hipersensibilidade ao Tasigna)
- boca seca
- dor na mama
- dor ou desconforto num dos lados do corpo
- aumento do apetite
- aumento da mama em homens
- infeções provocadas pelo vírus herpes
- rigidez nos músculos e articulações, inchaço das articulações
- sensação de alteração de temperatura do corpo (incluindo sensação de calor e sensação de frio)
- alteração do paladar
- urinar frequentemente
- sinais de inflamação do revestimento do estômago: dor abdominal, náuseas, vómitos, diarreia, distensão abdominal
- perda de memória
- quistos na pele, adelgaçamento ou espessamento da pele, espessamento da camada mais externa da pele, descoloração da pele
- sinais de psoríase: placas espessadas da pele vermelhas/prateadas
- aumento da sensibilidade da pele à luz
- dificuldade de audição
- inflamação das articulações
- incontinência urinária
- inflamação do intestino (também chamada enterocolite)
- abcesso anal
- inchaço dos mamilos
- sintomas da síndrome das pernas inquietas (uma vontade irresistível de mover uma parte do corpo, normalmente as pernas, acompanhada por sensações desconfortáveis)
- sinais de sepsis: febre, dor no peito, frequência cardíaca elevada/aumentada, falta de ar ou respiração ofegante
- infeção da pele (abcesso subcutâneo)
- verrugas na pele
- aumento de tipos específicos de glóbulos brancos (chamado eosinofilia)
- sinais de linfopenia: nível baixo de glóbulos brancos
- nível elevado de hormona paratiroide no sangue (uma hormona que regula os níveis de cálcio e fósforo)
- nível elevado de lactato desidrogenase (uma enzima) no sangue
- sinais de nível baixo de açúcar no sangue: náuseas, suores, fraqueza, tonturas, tremor, dor de cabeça
- desidratação
- nível anormal de gordura no sangue
- tremores involuntários (também chamados tremor)
- dificuldade de concentração
- sensação desagradável e anormal quando tocado (também chamado de disestesia
- cansaço (também chamado fadiga)
- sensação de dormência ou formigueiro nos dedos das mãos e dos pés (também chamada de neuropatia periférica)
- paralisia de qualquer músculo da face
- mancha vermelha na parte branca do olho provocada por lesão dos vasos sanguíneos (também chamada hemorragia conjuntival)

- sangue nos olhos (também chamado hemorragia ocular)
- irritação dos olhos
- sinais de ataque cardíaco (também chamado enfarte do miocárdio): dor no peito súbita e esmagadora, cansaço, batimentos cardíacos irregulares
- sinais de murmúrio cardíaco: cansaço, desconforto no peito, tonturas, dor no peito, palpitações
- infeção fúngica dos pés
- sinais de insuficiência cardíaca: falta de ar, dificuldade em respirar quando deitado, inchaço dos pés ou pernas
- dor atrás do osso do peito (também chamada pericardite)
- sinais de crise hipertensiva: dor de cabeça intensa, tonturas, náuseas
- dor e fraqueza nas pernas ao andar (também chamada claudicação intermitente)
- sinais de estreitamento das artérias dos membros: possível tensão arterial elevada, cãibras dolorosas em um ou ambos os lados da anca, coxas ou músculos da barriga da perna após certas atividades, como caminhar ou subir escadas, dormência ou fraqueza nas pernas
- hematomas (sem se ter magoado)
- depósitos de gordura nas artérias que podem causar bloqueio (também chamado arteriosclerose)
- sinais de tensão arterial baixa (também chamada hipotensão): tonturas, vertigens ou desmaios
- sinais de edema pulmonar: falta de ar
- sinais de derrame pleural: acumulação de líquido entre as camadas de tecido que revestem os pulmões e a cavidade torácica (que, se grave, pode diminuir a capacidade do coração de bombear sangue), dor no peito, tosse, soluços, respiração ofegante
- sinais de doença pulmonar intersticial: tosse, dificuldade em respirar, respiração dolorosa
- sinais de dor pleurítica: dor no peito
- sinais de pleurisia: tosse, respiração dolorosa
- voz rouca
- sinais de hipertensão pulmonar: tensão arterial elevada nas artérias dos pulmões
- pieira
- sensibilidade dentária
- sinais de inflamação (também chamada gengivite): sangramento das gengivas, sensibilidade ou aumento das gengivas
- nível elevado de ureia no sangue (função renal)
- alteração nas proteínas do sangue (baixo nível de globulinas ou presença de paraproteínas)
- nível elevado de bilirrubina não conjugada no sangue
- níveis elevados de troponinas no sangue

Alguns efeitos indesejáveis são raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)
- vermelhidão e/ou inchaço e possivelmente descamação nas palmas das mãos e plantas dos pés (chamada síndrome mão-pé)
- verrugas na boca
- sensação de endurecimento ou rigidez do peito
- inflamação da glândula tiroide (também chamada tiroidite)
- alteração de humor ou depressão
- sinais de hiperparatiroidismo secundário: dor óssea e articular, urinar em excesso, dor abdominal, fraqueza, cansaço
- sinais de estreitamento das artérias no cérebro: perda de visão parcial ou total de ambos os olhos, visão dupla, vertigem (sensação de rotação), dormência ou formigueiro, perda de coordenação, tonturas ou confusão
- inchaço do cérebro (possível dor de cabeça e/ou alterações do estado mental)
- sinais de neurite ótica: visão turva, perda de visão
- sinais de disfunção cardíaca (fração de ejeção diminuída): cansaço, desconforto torácico, tontura, dor, palpitações
- nível baixo ou alto de insulina no sangue (uma hormona que regula o nível de açúcar no sangue)
- nível baixo do péptido C da insulina no sangue (função do pâncreas)
- morte súbita

Os outros efeitos indesejáveis foram notificados com frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):
- sinais de disfunção cardíaca (disfunção ventricular): falta de ar, esforço em repouso, batimentos cardíacos irregulares, desconforto no peito, tonturas, dor, palpitações, urinar em excesso, inchaço nos pés, tornozelos e abdómen

Comunicação de efeitos indesejáveis
Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Tasigna

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Não conservar acima de 30°C.
- Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.
- Não utilize este medicamento se verificar que a embalagem está danificada ou apresenta sinais de deterioração.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Tasigna
- A substância ativa é o nilotinib.

- Cada cápsula de 50 mg contém 50 mg de nilotinib (como cloridrato monohidratado).
  Os outros componentes são:
  Conteúdo da cápsula: Lactose monohidratada, crospovidona tipo A, poloxamero 188, sílica coloidal anidra e estearato de magnésio.
  Invólucro da cápsula: Gelatina, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro amarelo (E172)
  Tinta de impressão: Goma laca (E904), óxido de ferro preto (E172), propilenoglicol e hidróxido de amónia.

- Cada cápsula de 150 mg contém 150 mg de nilotinib (como cloridrato monohidratado).
  Os outros componentes são:
  Conteúdo da cápsula: Lactose monohidratada, crospovidona tipo A, poloxamero 188, sílica coloidal anidra e estearato de magnésio.
  Invólucro da cápsula: Gelatina, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro amarelo (E172)
  Tinta de impressão: Goma laca (E904), óxido de ferro preto (E172), álcool n-butílico, propilenoglicol, etanol desidratado, álcool isopropílico e hidróxido de amónia.

- Cada cápsula de 200 mg contém 200 mg de nilotinib (como cloridrato monohidratado).
  Os outros componentes são:
  Conteúdo da cápsula: Lactose monohidratada, crospovidona tipo A, poloxamero 188, sílica coloidal anidra e estearato de magnésio.
  Invólucro da cápsula: Gelatina, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172)
  Tinta de impressão: Goma laca (E904), álcool desidratado, álcool isopropílico, álcool butílico, propilenoglicol, solução forte de amónia, hidróxido de potássio e óxido de ferro vermelho (E172).

Qual o aspeto de Tasigna e conteúdo da embalagem
Tasigna 50 mg apresenta-se como cápsulas. As cápsulas são vermelho/amarelo claro. Em cada cápsula existe uma impressão a preto ("NVR/ABL").
Tasigna 150 mg apresenta-se como cápsulas. As cápsulas são vermelhas. Em cada cápsula existe uma impressão a preto ("NVR/BCR").
Tasigna 200 mg apresenta-se como cápsulas. As cápsulas são amarelo claro. Em cada cápsula existe uma impressão a vermelho ("NVR/TKI").

Tasigna 50 mg cápsulas está disponível numa embalagem contendo 120 cápsulas (3 embalagens de 40 cápsulas).
Tasigna 150 mg cápsulas está disponível em embalagens contendo 28 ou 40 cápsulas e em embalagens múltiplas de 112 cápsulas (4 caixas, cada uma contendo 28 cápsulas), 120 cápsulas (3 caixas, cada uma contendo 40 cápsulas) ou 392 cápsulas (14 caixas, cada uma contendo 28 cápsulas).
Tasigna 200 mg cápsulas está disponível em bolsas contendo 28 cápsulas e em embalagens contendo 28 ou 40 cápsulas. Tasigna 200 mg também está disponível em embalagens múltiplas de 112 cápsulas (4 bolsas, cada uma contendo 28 cápsulas), 112 cápsulas (4 caixas, cada uma contendo 28 cápsulas), 120 cápsulas (3 caixas, cada uma contendo 40 cápsulas) ou 392 cápsulas (14 caixas, cada uma contendo 28 cápsulas).

Nem todas as embalagens poderão estar comercializadas no seu país.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

Fabricante
Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Eslovénia

Novartis Farmacéutica SA
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Espanha

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberga
Alemanha

Lek d.d, PE PROIZVODNJA LENDAVA
Trimlini 2D
Lendava, 9220
Eslovénia

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberga
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

България
Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

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

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

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti
SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

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

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

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

Hrvatska
Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Lietuva
SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

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

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

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland
Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska
Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

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

România
Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Κύπρος
Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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

Suomi/Finland
Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu. Também existem *links* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.