

**FOLHETO
EDUCACIONAL
COM INFORMAÇÃO
DE SEGURANÇA
IMPORTANTE SOBRE
O **TASIGNA** DESTINADA
AOS **PROFISSIONAIS
DE SAÚDE****



INTRODUÇÃO

O objetivo desta brochura é assegurar a seguinte informação aos profissionais de saúde que prescrevem e dispensam TASIGNA:

- Breve contextualização sobre Tassigna, sua indicação autorizada e posologia
- Informação sobre os riscos cardíacos associados ao uso de Tassigna
- Que Tassigna é metabolizado pelo CYP3A4 e que os inibidores ou indutores fortes deste enzima podem afetar significativamente a exposição a Tassigna.
- A necessidade de informar os doentes acerca dos efeitos dos alimentos em Tassigna

Indicações

- TASIGNA (nilotinib) é indicado no tratamento de doentes adultos com Leucemia Mielóide Crónica (LMC) positiva para o cromossoma Filadélfia (LMC Ph+), em fase crónica recém-diagnosticada
- TASIGNA é indicado no tratamento da Leucemia Mielóide Crónica (LMC) positiva para o cromossoma Filadélfia (LMC Ph+), em fase crónica e fase acelerada, em adultos com resistência ou intolerância a terapêutica anterior, incluindo imatinib.

QUAL A POSOLOGIA DE TASIGNA?

Dosagem e Administração

- A dose recomendada de TASIGNA para a LMC Ph+ é:
 - 300 mg (2 cápsulas de 150 mg) 2x dia para doentes adultos recém-diagnosticados em fase crónica
 - 400 mg (2 cápsulas de 200 mg) 2x dia para doentes adultos em fase crónica e fase acelerada, com resistência ou intolerância a terapêutica anterior, incluindo imatinib.
- TASIGNA está disponível em cápsulas de duas dosagens: 150 mg e 200 mg
- TASIGNA deve ser administrado 2x dia. Cada cápsula deve ser engolida inteira com água; as doses devem ser administradas com um intervalo de aproximadamente 12 horas.
 - Por exemplo, 2 cápsulas de manhã e 2 cápsulas à noite



● TASIGNA não deve ser tomado com alimentos

- Os doentes não devem comer 2 horas antes e, **pelo menos**, 1 hora depois de tomar TASIGNA
- Se o doente se esquecer de tomar uma dose, deve tomar a dose seguinte, conforme previsto, e não deve tomar uma dose adicional para compensar as cápsulas que se esqueceu de tomar
- Para os doentes que não conseguem engolir cápsulas, o conteúdo das cápsulas pode ser dissolvido numa colher de chá de sumo de maçã e tomado de imediato. Não pode ser tomada mais do que uma colher de chá de sumo de maçã e não pode ser utilizado outro alimento para além do sumo de maçã.

● A Novartis pode providenciar-lhe ferramentas que o ajudam a explicar ao seu doente o horário de toma de TASIGNA.



- **TASIGNA NUNCA** deve ser tomado com sumo de toranja ou qualquer outro alimento reconhecido como inibidor do CYP3A4. Estes alimentos devem ser evitados durante o tratamento com TASIGNA.

Ajustes e Modificações da Dose

- Pode ser necessário suspender temporariamente e/ou reduzir a dose de TASIGNA em caso de toxicidade hematológica (neutropenia, trombocitopenia) que não esteja relacionada com a leucemia subjacente

Ajustes da dose para a neutropenia e trombocitopenia

LMC Ph+ recém-diagnosticada em fase crónica, a tomar TASIGNA 300 mg 2x dia ou LMC Ph+ em fase crónica, previamente resistente ou intolerante a imatinib, a tomar TASIGNA 400 mg 2x dia	CAN* < 1,0 x 10 ⁹ /L e/ou contagem de plaquetas < 50 x 10 ⁹ /L	<ol style="list-style-type: none"> 1. Interromper o tratamento com TASIGNA e monitorizar as contagens hematológicas 2. Retomar a dose anterior dentro de 2 semanas se CAN > 1,0 x 10⁹/L e/ou plaquetas > 50 x 10⁹/L. 3. Se as contagens hematológicas se mantiverem baixas, poderá ser necessário reduzir a dose para 400 mg 1x dia.
LMC Ph+ em fase acelerada, previamente resistente ou intolerante a imatinib, a tomar TASIGNA 400 mg 2x dia	CAN* < 0,5 x 10 ⁹ /L e/ou contagem de plaquetas < 10 x 10 ⁹ /L	<ol style="list-style-type: none"> 1. Interromper o tratamento com TASIGNA e monitorizar as contagens hematológicas 2. Retomar a dose anterior dentro de 2 semanas se CAN > 1,0 x 10⁹/L e/ou plaquetas > 20 x 10⁹/L. 3. Se as contagens hematológicas se mantiverem baixas, poderá ser necessário reduzir a dose para 400 mg 1x dia.

*CAN = contagem absoluta de neutrófilos

- Se se desenvolver toxicidade não hematológica, moderada ou grave, clinicamente significativa, o tratamento deverá ser interrompido e pode ser retomado com 400 mg 1x dia, depois da toxicidade estar resolvida. Se for clinicamente apropriado, deve ser considerado o escalonamento da dose para a dose inicial de 300 mg 2x dia em doentes com LMC Ph+ recém-diagnosticada em fase crónica, ou para a dose inicial de 400 mg 2x dia em doentes com LMC Ph+ em fase crónica ou fase acelerada com resistência ou intolerância prévias a imatinib
- Para elevações da lipase sérica de Grau 3 ou 4, as doses devem ser reduzidas para 400 mg 1x dia ou interrompidas. Os níveis de lipase sérica devem ser avaliados mensalmente ou conforme indicado clinicamente
- Para elevações da bilirrubina e das transaminases hepáticas de Grau 3 ou 4, as doses devem ser reduzidas para 400 mg 1x dia ou interrompidas. Os níveis da bilirrubina e das transaminases hepáticas devem ser avaliados mensalmente ou conforme indicado clinicamente.

Informação importante relativa ao prolongamento do intervalo QT

TASIGNA mostrou prolongar o intervalo QT em alguns doentes.

- No estudo de Fase III em doentes com LMC Ph+ recém-diagnosticada em fase crónica a receber 300 mg de TASIGNA 2x dia, a alteração, desde o valor inicial, no tempo médio do intervalo QTcF, no estado estacionário, foi de 6 ms

- Nenhum doente teve um QTcF > 480 ms
- Não foram observados episódios de *torsade de pointes*
- No estudo de Fase II em doentes com LMC Ph+ em fase crónica ou fase acelerada, com resistência ou intolerância a imatinib, a receber 400 mg de TASIGNA 2x dia, a alteração desde o valor inicial, no tempo médio do intervalo QTcF, no estado estacionário, foi de 5 e 8 ms, respetivamente.
- Foi observado um QTcF > 500 ms em < 1% destes doentes
- Não foram observados episódios de *torsade de pointes*.

Gestão do risco para o prolongamento do intervalo QT

TASIGNA deve ser utilizado com precaução em doentes que tenham ou que estejam em risco de desenvolver prolongamento do intervalo QT

- Aos doentes com risco de arritmia, especialmente *torsade de pointes*, não deve ser prescrito TASIGNA
- É aconselhável monitorizar o efeito no intervalo QT e recomenda-se a realização de um ECG antes de se iniciar o tratamento com TASIGNA e conforme indicado clinicamente.

A hipocaliemia e a hipomagnesemia têm que ser corrigidas antes de se iniciar a administração de TASIGNA e os seus níveis sanguíneos devem ser monitorizados regularmente

- TASIGNA deve ser usado com precaução em doentes a tomar medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT e os inibidores potentes do CYP3A4 devem ser evitados durante o tratamento com TASIGNA
- Os doentes não devem comer pelo menos 2 horas antes e, pelo menos, 1 hora depois de tomar TASIGNA
- Deve tomar-se precaução em doentes com síndrome do QT longo ou com doença cardíaca significativa ou não controlada, incluindo enfarte do miocárdio recente, insuficiência cardíaca congestiva, angina instável ou bradicardia clinicamente significativa
- Deve tomar-se precaução em doentes com disfunção hepática
- Não foram notificados casos de morte súbita no estudo de Fase III de TASIGNA em doentes com LMC Ph+ em fase crónica recém-diagnosticada
- Foram notificados casos pouco frequentes (0,1 a 1%) de morte súbita em doentes com LMC Ph+ em fase crónica ou acelerada, com resistência ou intolerância a imatinib, a tomar TASIGNA, com história prévia de doença cardíaca ou riscos cardíacos significativos
- Verificaram-se frequentemente outras co-morbilidades para além da malignidade subjacente, bem como medicação concomitante. Alterações da repolarização ventricular podem igualmente ter sido fatores contributivos.

Considerações Importantes

TASIGNA é principalmente metabolizado pelo CYP3A4.

Medicamentos anti-arrítmicos e outros medicamentos que possam desencadear um prolongamento do intervalo QT devem ser utilizados com precaução

- Deve ser evitada a utilização concomitante de medicamentos anti-arrítmicos (incluindo, mas não limitado a, amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina e sotalol) e outros medicamentos que possam prolongar o intervalo QT (incluindo, mas não limitado a, cloroquina, halofantrina, claritromicina, haloperidol, metadona, e moxifloxacina) deverão ser utilizados com precaução
- Se for necessário o tratamento com qualquer um destes agentes, recomenda-se que o tratamento com TASIGNA seja interrompido, se possível. Se a interrupção transitória do tratamento não for possível, é indicada a monitorização cuidadosa do doente quanto ao prolongamento do intervalo QT.

Os doentes não devem tomar TASIGNA com alimentos

- A biodisponibilidade de TASIGNA aumenta com alimentos
- Os doentes não devem comer 2 horas antes e, pelo menos, 1 hora depois de tomar TASIGNA

- Alimentos reconhecidos como inibidores do CYP3A4, como o sumo de toranja, devem ser evitados durante o tratamento com TASIGNA.

Deve ser evitado o uso concomitante de inibidores potentes do CYP3A4 com TASIGNA

- A administração concomitante de inibidores potentes do CYP3A4 (incluindo, mas não limitado a, cetoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina e ritonavir) deve ser evitada
- Se for necessário o tratamento com qualquer um destes agentes, recomenda-se que o tratamento com TASIGNA seja interrompido, se possível. Se a interrupção transitória do tratamento com TASIGNA não for possível, é indicada a monitorização cuidadosa do doente quanto ao prolongamento do intervalo QT
- Alimentos reconhecidos como inibidores do CYP3A4, como sumo de toranja e outros alimentos com toranja, podem aumentar as concentrações plasmáticas de TASIGNA e devem ser evitados.

Deve ser evitado o uso concomitante de indutores potentes do CYP3A4 com TASIGNA.

- O uso concomitante de indutores potentes do CYP3A4 (por ex.: fenitoína, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital e hipericão) deve ser evitado
- Em doentes com indicação para indutores do CYP3A4, devem ser considerados agentes

terapêuticos alternativos com menor potencial para a indução do CYP3A4.

- Substâncias cuja concentração sistêmica pode ser alterada com nilotinib
 - Nilotinib é um inibidor moderado do CYP3A4. Consequentemente, a exposição sistêmica de outros fármacos metabolizados primariamente pelo CYP3A4 (por ex. alguns inibidores de HMG-CoA reductase) poderá ser maior quando coadministrados com nilotinib. Poderá ser necessária uma monitorização e um ajuste da dose adequados para os fármacos que sejam substratos do CYP3A4 e com um índice terapêutico estreito (incluindo, mas não limitado a, alfentanil, ciclosporina, di-hidroergotamina, ergotamina, fentanil, sirolimus e tacrolimus) quando coadministrados com nilotinib.

Acontecimentos cardiovasculares

- Foram notificados acontecimentos cardiovasculares, incluindo doença arterial obstrutiva periférica, doença cardíaca isquêmica e acontecimentos cerebrovasculares isquêmicos em doentes tratados com TASIGNA. Deverão aconselhar-se os doentes a procurarem assistência médica imediata se sentirem sinais ou sintomas agudos de acontecimentos cardiovasculares. O estado cardiovascular dos doentes deve ser avaliado e os fatores de risco cardiovascular deverão ser monitorizados e geridos ativamente durante o tratamento com TASIGNA, de acordo com as guidelines standard. Deverá prescrever-se terapêutica adequada para gestão dos fatores de risco cardiovasculares.

É recomendada precaução em doentes com algumas condições pré-existentes

- Deve tomar-se precaução em doentes com antecedentes de doença cardíaca significativa ou não controlada
 - Em ensaios clínicos foram excluídos doentes com antecedentes de doença cardíaca significativa ou não controlada, incluindo enfarte do miocárdio recente, insuficiência cardíaca congestiva, angina instável, ou bradicardia clinicamente significativa.
- Deve tomar-se precaução em doentes com disfunção hepática. A disfunção hepática tem um efeito moderado na farmacocinética de TASIGNA. Não são necessários ajustes da dose em doentes com disfunção hepática. No entanto, os doentes com disfunção hepática devem ser tratados com precaução
- Utilizar com precaução em doentes com história anterior de pancreatite. Foram observadas elevações da lipase e da amilase em doentes tratados com TASIGNA.

Lactose

Este medicamento contém lactose.

Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância a galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento. Para o tratamento com TASIGNA recomenda-se monitorização periódica

- Das alterações eletrolíticas, tais como hipocaliemia e hipomagnesemia

- Do prolongamento do intervalo QT, devendo ser realizado um ECG para monitorizar o intervalo QTc no início do tratamento e posteriormente conforme indicado clinicamente
- De resultados laboratoriais anormais, como a hipercolesterolemia e a hiperglicemia, níveis sanguíneos de colesterol e glucose, que devem ser monitorizados no início e como clinicamente indicado.

Síndrome de lise tumoral

- Foram notificados casos de síndrome de lise tumoral em doentes tratados com TASIGNA. A correção da desidratação clinicamente significativa e o tratamento de níveis elevados de ácido úrico são recomendados antes do início do tratamento com TASIGNA.

Outras informações importantes

- Foram notificados casos de retenção de líquidos, insuficiência cardíaca e edema pulmonar com TASIGNA
- Observaram-se pouco frequentemente (0,1% a 1%) formas graves de retenção de líquidos, por ex. derrame pleural, edema pulmonar e derrame pericárdico num estudo de Fase III em doentes com diagnóstico recente de LMC. Observaram-se acontecimentos similares em relatórios pós-comercialização. Qualquer aumento de peso inesperado e rápido deverá ser atentamente investigado. Caso surjam sinais de retenção de líquidos grave durante o tratamento com TASIGNA deverá avaliar-se

a etiologia e os doentes deverão ser tratados em conformidade

- Deverá determinar-se os perfis lipídicos antes de iniciar a terapêutica com TASIGNA, devendo ser avaliados 3 e 6 meses após o início da terapêutica, e pelo menos anualmente ao longo da terapêutica crónica
- Foram relatados aumentos dos níveis de glicémia com TASIGNA. Deve avaliar-se os níveis de glicemia antes de iniciar a terapêutica com TASIGNA, devendo estes ser monitorizados durante o tratamento.

TASIGNA E POPULAÇÕES ESPECIAIS

Crianças e adolescentes

- Não é recomendada a utilização de TASIGNA em crianças e adolescentes menores de 18 anos, dada a falta de dados de segurança e eficácia nesta faixa etária.

Doentes idosos

- Aproximadamente 12% dos participantes envolvidos no estudo de Fase III em doentes com LMC Ph+ recém-diagnosticada e em fase crónica e aproximadamente 30% dos participantes envolvidos no estudo de Fase II em doentes com LMC Ph+ em fase crónica e fase acelerada, com resistência ou intolerância a imatinib tinham idade igual ou superior a 65 anos. 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.

Doentes com disfunção renal

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

Gravidez

- Não existem dados adequados sobre a utilização de TASIGNA em mulheres grávidas. Os estudos em animais não revelaram teratogenicidade, mas revelaram toxicidade embrionária e fetal em doses que também revelaram toxicidade materna. TASIGNA não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que seja absolutamente necessário. Se o medicamento for usado durante a gravidez, a doente deve ser informada do risco potencial para o feto
- Mulheres com potencial para engravidar devem usar métodos contraceptivos altamente eficazes durante o tratamento com TASIGNA e durante até 2 semanas após a conclusão do tratamento.

Aleitamento

- O aleitamento não é recomendado durante o tratamento com TASIGNA dado que o risco para a criança não pode ser excluído.

Versão 4_fevereiro de 2015

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Sede Social: Avenida Professor Doutor Cavaco Silva, n.º 10E Taguspark-2740-255
Porto Salvo-PORTUGAL
Contribuinte PT N.º. 500 063 524 Sociedade Anónima Capital Social EUR2.400.000
C.R.C.S. N.º. 11910/970429
www.novartis.pt