

Klinické studie a přípravek Tasigna

- Ukázalo se, že přípravek Tasigna u některých pacientů prodlužuje QT interval. V klinické studii fáze II u pacientů s CML s přítomností Ph chromozomu v chronické či akcelerované fázi, kteří netolerovali léčbu imatinibem či byli na léčbu imatinibem rezistentní, byla změna středního zprůměrovaného QTcF intervalu v ustáleném stavu od výchozí hodnoty 6 a 8 ms. U < 1 % těchto pacientů byl pozorován QTcF interval > 500 ms. V klinických studiích nebyly pozorovány žádné epizody torsade de pointes.
- Ve studii na zdravých dobrovolnících se srovnatelnou expozicí s pacienty byla změna střední zprůměrované hodnoty QTcF od výchozí hodnoty, po odečtení hodnot placebo 7 ms. Žádný jedinec neměl hodnoty QTcF > 450 ms. Navíc nebyly během studie pozorovány žádné klinicky významné arytmie a také nebyly pozorovány žádné epizody torsade de pointes (přechodné ani trvalé).

**Pro více informací o přípravku Tasigna
kontaktujte zástupce společnosti Novartis
nebo navštivte www.tasigna.com.**



**Doporučení pro
dávkování a způsob
podávání přípravku
Tasigna**

Reference: 1. Tasigna® Basic Prescribing Information. Basel, Switzerland: Novartis Pharma AG; July 2008. **2.** Strevel EL, Ing DJ, Siu LL. Molecularly targeted oncology therapeutics and prolongation of the QT interval. J Clin Onc. 2007;25(22):3362-3371.



Novartis s. r. o., Pharma; Gemini, budova B; Na Pankráci 1724/129; 140 00 Praha 4
tel.: 225 775 111; fax: 225 775 222; www.novartis.com

Úvod

Tato doporučení pro dávkování a způsob podávání přípravku Tasigna byla vytvořena za účelem snížení rizika vzniku závažných nežádoucích účinků a zvýšení poměru přínos/riziko přípravku Tasigna. Cílem této brožury je dosažení stavu, kdy lékaři předepisující přípravek Tasigna:

- porozumí specifickým interakcím s jinými léčivými přípravky, interakcím s potravinami a rizikům spojeným s komorbiditami
- budou pacientům užívajícím přípravek Tasigna náležitě provádět vyšetření elektrokardiogramu (EKG) a monitorovat hladiny elektrolytů
- seznámí pacienty se správným dávkováním přípravku Tasigna a s nutností užívat přípravek Tasigna nalačno.

Terapeutické indikace

- Přípravek Tasigna je indikován k léčbě chronické a akcelerované fáze chronické myeloidní leukémie (CML) s přítomností philadelphského chromozomu (Ph chromozomu) dospělých pacientů, kteří jsou rezistentní nebo nesnášeli předchozí léčbu zahrnující imatinib. Data o účinnosti u pacientů s CML v blastické krizi nejsou k dispozici.

Důležité informace týkající se prodloužení QT intervalu¹

- Ukázalo se, že Tasigna prodlužuje srdeční komorovou repolarizaci, může tak způsobit prodloužení QT intervalu.
- Přípravek Tasigna by neměl být užíván u pacientů s rizikem vzniku arytmií, zvláště u pacientů, u kterých hrozí vznik komorových tachykardií typu torsades de pointes. Přípravek Tasigna by měl být užíván s opatrností u pacientů s prodlouženým QT intervalem, nebo u kterých je významné riziko vývoje prodloužení QT intervalu, jako jsou pacienti s kongenitálním syndromem dlouhého QT intervalu, pacienti s nekompensovaným nebo závažným srdečním onemocněním (zahrnujícím nedávný infarkt myokardu, městnavé srdeční selhání, nestabilní anginu pectoris nebo klinicky významnou bradykardii) a pacienti užívající antiarytmika nebo jiné látky, které prodlužují QT interval.
- Před zahájením užívání přípravku Tasigna je doporučeno provést výchozí EKG. EKG by mělo být zopakováno po 7 dnech užívání přípravku a dále dle klinické potřeby.

- Hypokalemie a hypomagnesemie (nízké hladiny draslíku a hořčíku) musí být zkorigovány před podáním přípravku Tasigna a tyto hladiny by měly být dále pravidelně monitorovány během léčby, protože mohou ovlivnit prodloužení QT intervalu.
- Přípravek Tasigna kompetitivně inhibuje CYP3A4 a proto by neměl být podáván spolu s látkami, které jsou silnými inhibitory CYP3A4 nebo o kterých je známo, že prodlužují QT interval. Silné inhibitory CYP3A4 mohou zvýšit potenciál vzniku nežádoucích účinků léků, zvláště prodloužení QT intervalu.
- Přípravek Tasigna může vzácně způsobit retenci tekutin, srdeční selhání a plicní edém.
- U pacientů léčených Tasignou, u nichž se v minulosti vyskytlo onemocnění srdce nebo měli významné kardiální rizikové faktory, byly hlášeny méně časté případy (0,1 až 1%) náhlých úmrtí.
 - Často se navíc spolu se základním maligním onemocněním vyskytovaly komorbidity léčené jinou souběžnou léčbou. Poruchy komorové repolarizace mohly být přispívajícími faktory.

Jak dávkovat přípravek Tasigna

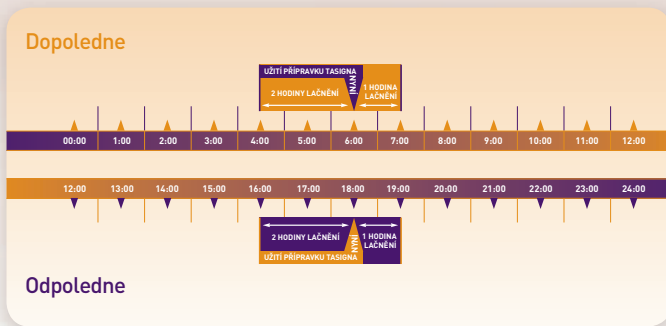
Dávkování a způsob podání¹

- **Doporučená dávka přípravku Tasigna je 400 mg dvakrát denně**, přibližně ve 12hodinových intervalech. Jedna tableta obsahuje 200 mg léčivého přípravku Tasigna. Tablety se polykají celé a zapíjejí se vodou.
 - Příklad užívání: 2 tablety přípravku Tasigna ráno, 2 tablety přípravku Tasigna večer



Přípravek Tasigna nesmí být užíván spolu s jídlem

- Biologická dostupnost přípravku Tasigna je zvyšována příjmem potravy.
- Pacienti by neměli požívat žádné jídlo 2 hodiny před užitím a jednu hodinu po užití dávky přípravku Tasigna.
- Při vynechání dávky by pacient neměl dodatečně užít vynechanou dávku, ale měl by užít další dávku v předepsané obvyklé době.



- Zástupce společnosti Novartis Vám může poskytnout pomůcky podobné té, která je znázorněná na obrázku. Tyto pomůcky Vám mohou pomoci vysvětlit pacientům časové schéma dávkování přípravku Tasigna.
- **Po celou dobu užívání přípravku Tasigna je třeba vyhnout se grapefruitům, grapefruitové šťávě, karambole, sevilským pomerančům** a jiným potravinám, o kterých je známo, že inhibují CYP3A4.
- **Varujte pacienty před užíváním volně prodejných léků a potravinových doplňků**, zvláště obsahujících bylinu zvanou třezalka tečkovaná, protože látky obsažené v třezalce tečkované vyvolávají nepředvídatelné interakce s celou řadou léčiv.



Úprava nebo modifikace dávkování

- Přípravek Tasigna může být dočasně vysazen a/nebo může být snížena dávka z důvodu hematologické toxicity (např. neutropenie nebo trombocytopenie), která nesouvisí se základním onemocněním - leukémií.
- Jestliže se vyvine klinicky signifikantní středně závažná nebo závažná nehematologická toxicita, mělo by být podávání přípravku přerušeno a může být znovu zahájeno dávkou 400 mg jednou denně, jakmile toxické příznaky vymizí. Pokud je to klinicky vhodné, je možné uvažovat o zvýšení dávky na 400 mg dvakrát denně.
- Zvýšená hladina sérové lipázy: při zvýšení hladiny sérové lipázy stupně 3 až 4 by měla být dávka přípravku Tasigna snížena na 400 mg jednou denně nebo léčba přerušena. Hladiny sérové lipázy by měly být vyšetřovány jednou měsíčně nebo dle klinické potřeby.

- Zvýšení hladiny bilirubinu a jaterních transamináz: při zvýšení bilirubinu stupně 3 až 4 by měla být dávka přípravku Tasigna snížena na 400 mg jednou denně nebo léčba přerušena. Hladiny bilirubinu a jaterních transamináz by měly být vyšetřovány jednou měsíčně nebo dle klinické potřeby.

Chronická fáze CML při 400 mg dvakrát denně	ANC < 1,0 × 10 ⁹ /l a/nebo počet destiček < 50 × 10 ⁹ /l	1. Vysadte přípravek Tasigna a monitorujte počet krevních elementů
		2. Do 2 týdnů začněte léčit znovu předchozí dávkou, pokud je ANC > 1,0 × 10 ⁹ /l a/nebo počet destiček > 50 × 10 ⁹ /l
Akcelerovaná fáze CML při 400 mg dvakrát denně	ANC < 0,5 × 10 ⁹ /l a/nebo počet destiček < 10 × 10 ⁹ /l	1. Vysadte přípravek Tasigna a monitorujte počet krevních elementů
		2. Do 2 týdnů začněte léčit znovu předchozí dávkou, pokud je ANC > 1,0 × 10 ⁹ /l a/nebo počet destiček > 20 × 10 ⁹ /l
		3. Jestliže zůstává počet krevních elementů nízký, je třeba snížit dávku na 400 mg jednou denně

ANC = absolutní počet neutrofilů

Důležitá upozornění

S přípravkem Tasigna by neměly být užívány silné inhibitory CYP3A4.

- Spolu s přípravkem Tasigna by neměly být podávány léčivé přípravky, které jsou silnými inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, ritonavir, klarithromycin a telithromycin). Vždy by se mělo uvažovat o alternativních léčivých přípravcích s žádným nebo minimálním inhibičním vlivem na CYP3A4.
- V případě, že je léčba silným inhibitorem CYP3A4 nezbytná, doporučuje se, pokud je to možné, léčbu přípravkem Tasigna přerušit. Jestliže přechodné přerušení léčby přípravkem Tasigna není možné, je třeba pacienta pečlivě sledovat z hlediska prodloužení QT intervalu.
- Potraviny, o kterých je známo, že inhibují CYP3A4, jako např. grapefruit a výrobky z grapefruitu, mohou také zvyšovat sérovou hladinu přípravku Tasigna a neměly by být požívány.

S přípravkem Tasigna by neměla být užívána antiarytmika a jiné látky, které mohou prodlužovat QT interval

- Spolu s přípravkem Tasigna by neměla být podávána antiarytmika (včetně, ale nejen amiodaronu, disopyramidu, prokainamidu, chinidinu a sotalolu) a jiné léčivé přípravky, které mohou prodlužovat QT interval (včetně, ale nejen chlorochinu, halofantrinu, klarithromycinu, haloperidolu, methadonu, moxifloxacinu, bepridilu a pimozidu).
- V případě, že je léčba těmito látkami nezbytná, doporučuje se, pokud je to možné, léčbu přípravkem Tasigna přerušit. Jestliže přechodné přerušení léčby přípravkem Tasigna není možné, je třeba pacienta pečlivě sledovat z hlediska prodloužení QT intervalu.

S přípravkem Tasigna by neměly být užívány silné induktory CYP3A4

- Spolu s přípravkem Tasigna by neměly být podávány léčivé přípravky, které jsou silnými induktory CYP3A4 (např. fenytoin, rifampicin, karbamazepin, fenobarbital a třezalka).
- U pacientů, u kterých jsou induktory CYP3A4 indikovány, by se mělo vždy uvažovat o užití alternativních léčivých přípravků s menším enzymovým indukčním potenciálem.

Účinek přípravku Tasigna na enzymy metabolizující léky a na lékové transportní systémy

- Přípravek Tasigna může interagovat s jinými léky. Více informací o interakcích přípravku Tasigna s jinými léky najdete v Souhrnu údajů o přípravku.

Přípravek Tasigna by neměl být užíván spolu s jídlem

- Biologická dostupnost přípravku Tasigna je zvyšována příjmem potravy.
- Pacienti by neměli jíst nejméně dvě hodiny před podáním dávky přípravku Tasigna a nejméně jednu hodinu po podání dávky.
- Potraviny, o kterých je známo, že inhibují CYP3A4, jako např. grapefruit a výrobky z grapefruitu, by měly být z jídelníčku vyloučeny po celou dobu užívání přípravku Tasigna.

Zvláštní opatrnosti je zapotřebí u pacientů, kteří souběžně trpí určitými zdravotními obtížemi:

- s opatrností musí být přípravek Tasigna užíván u pacientů s nekompenzovaným nebo závažným srdečním onemocněním.
 - Pacienti s nekompenzovaným nebo závažným srdečním onemocněním (např. pacienti, kteří v nedávné době prodělali srdeční infarkt, pacienti s městnavým srdečním selháním, s nestabilní anginou pectoris či pacienti s klinicky významnou bradykardií) byli z klinických studií s přípravkem Tasigna vyloučeni.
- s opatrností musí být přípravek Tasigna užíván u pacientů se zhoršenou funkcí jater. Zhoršená funkce jater má mírný účinek na farmakokinetiku přípravku Tasigna. Úprava dávky u pacientů se zhoršenou funkcí jater není považována za nutnou, tito pacienti by však měli být přípravkem Tasigna léčeni s opatrností.
- přípravek Tasigna může způsobovat zvýšenou hladinu sérové lipázy. S opatrností by měli být léčeni pacienti se zánětem slinivky břišní v anamnéze. Hladina sérové lipázy by měla být během léčby přípravkem Tasigna pravidelně kontrolována.
- léčba přípravkem Tasigna může být doprovázena trombocytopenií, neutropenií a anémií. Výskyt je častější u pacientů s akcelerovanou fází CML. Myelosuprese je zpravidla reverzibilní a obvykle je zvládnuta dočasným vysazením přípravku Tasigna nebo snížením dávky. Kompletní vyšetření krevního obrazu je vhodné provést v prvních 2 měsících léčby každé dva týdny a dále pak jednou měsíčně, nebo podle klinické potřeby.

Laktóza

- Tobolky Tasigna obsahují laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými poruchami typu intolerance galaktózy, nedostatkem laktázy či malabsorpcí glukózy či galaktózy by přípravek Tasigna neměli užívat.

Při užívání přípravku Tasigna je doporučeno pravidelně kontrolovat, zda nedochází k:

- myelosupresi – doporučuje se provádět kompletní vyšetření krevního obrazu v prvních 2 měsících léčby každé dva týdny a dále pak jednou měsíčně, nebo podle klinické potřeby
- abnormalitám v hladinách elektrolytů jako např. hypokalemii, hypomagnesemii, hypofosfatemii, hyperkalemii, hypokalcemii, či hyponatremii. Hypokalemie nebo hypomagnesemie musí být před podáním přípravku Tasigna upraveny
- prodloužení QT intervalu – doporučuje se provést vyšetření EKG před zahájením užívání přípravku Tasigna, po 7 dnech užívání a dále dle klinické potřeby.

Další důležité informace

- Srdeční selhání a plicní edém byly u pacientů užívajících přípravek Tasigna dosud hlášeny vzácně.

Tasigna a specifické skupiny pacientů

Děti a mladiství¹

- Podávání přípravku Tasigna dětem a mladistvým do 18 let se vzhledem k chybějícím údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje.

Starší pacienti¹

- V klinických studiích bylo přibližně 30% pacientů ve věku 65 let a starších. Žádné zásadní rozdíly v bezpečnosti a účinnosti u pacientů ve věku 65 let a starších ve srovnání s dospělými ve věku mezi 18 a 65 lety nebyly pozorovány.

Pacienti se zhoršenou funkcí ledvin¹

- Pacienti se zhoršenou funkcí ledvin nebyli zařazováni do klinických studií s přípravkem Tasigna. Vzhledem k tomu, že přípravek Tasigna ani jeho metabolity nejsou vylučovány ledvinami, nepředpokládá se u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin snížení celkové tělesné clearance.

Těhotenství¹

- Nejsou k dispozici údaje o podávání přípravku Tasigna těhotným ženám. Studie na zvířatech neprokázaly teratogenitu, avšak v dávkách toxických i pro matku ukázaly

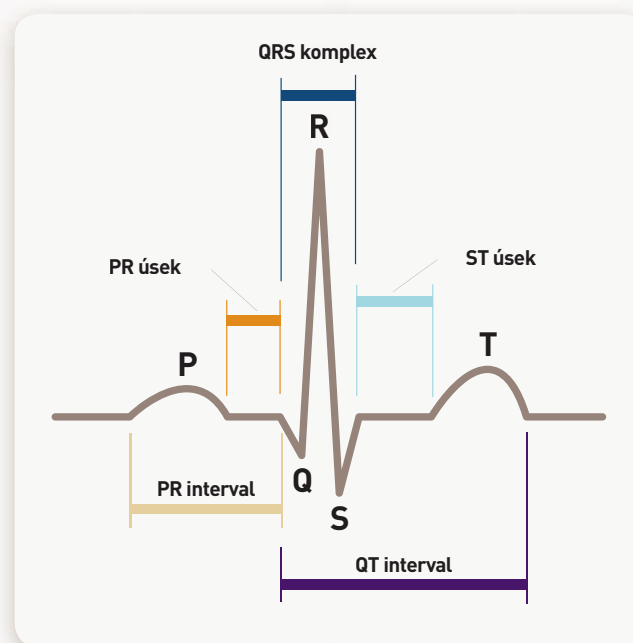
embryotoxicitu a fetotoxicitu. Pokud to není nezbytně nutné, přípravek Tasigna by neměl být užíván v těhotenství. Pokud je přípravek Tasigna podáván během těhotenství, pacientka musí být informována o potenciálním riziku pro plod.

- Během léčby přípravkem Tasigna musí být ženám ve fertilním věku doporučeno užívat vhodnou metodu antikoncepce.

QT interval

Prodloužení QT intervalu²

QT interval představuje délku trvání komorové depolarizace a následné repolarizace. Tento proces se měří od začátku Q vlny do konce T vlny. K prodloužení QT intervalu dochází, jestliže je repolarizace delší, než je obvyklé. Určité léčivé přípravky mohou vyvolávat prodloužení repolarizace. Tento jev je možné měřit pomocí vyšetření EKG.



Poznámky:
