

EDUKAČNÍ MATERIÁLY

TASIGNA (nilotinib)

Doporučení pro dávkování a způsob podávání přípravku Tassigna

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Podrobnosti o hlášení najdete na:

<http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

Adresa pro zasílání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: farmakovigilance@sukl.cz.

Tato informace může být také hlášena společnosti Novartis na adresu:

Novartis s.r.o., Gemini, budova B
Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4,
tel: +420 225 775 131
fax: +420 225 775 205
email: farmakovigilance.cz@novartis.com

Dříve než přípravek Tassigna předepíšete, přečtěte si pečlivě souhrn údajů o přípravku (SPC).

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 EKG a monitorovat hladiny elektrolytů
- seznámí pacienty se správným dávkováním přípravku Tasigna a s nutností užívat přípravek Tasigna nalačno

Terapeutické indikace¹

- Přípravek Tasigna je indikován u dospělých pacientů s nově diagnostikovanou chronickou myeloidní leukémií s přítomností Philadelphského chromozomu (Ph+) v chronické fázi (CP)
- Přípravek Tasigna je indikován k léčbě dospělých pacientů s chronickou (CP) a akcelerovanou (AP) fází CML s přítomností Philadelphského chromozomu, kteří jsou rezistentní nebo intolerantní k předcházející léčbě zahrnující imatinib

Tasigna– účinnost v klinických studiích

- **U nově diagnostikovaných pacientů s Ph+ CML-CP**
 - Tasigna dosáhla u statisticky významně vyššího počtu pacientů velké molekulární odpovědi (MMR) v porovnání s imatinibem ve sledovaném období 12 měsíců (44 % vs. 22 %, $p < 0,0001$), což představovalo primární cíl studie¹
 - Tasigna prokázala statisticky významné prodloužení času do **progrese do akcelerované fáze (AP) nebo blastické krize (BC)** oproti imatinibu ($p = 0,0059$). Ve sledovaném období 60 měsíců bylo bez progrese onemocnění 99,3 % pacientů užívajících přípravek Tasigna vs. 95,2 % pacientů s imatinibem¹
 - Tasigna dosáhla u významně vyššího počtu pacientů MMR v porovnání s imatinibem ve sledovaném období 60 měsíců (77 % vs. 60 %, $p < 0,0001$)¹
- **U pacientů s Ph+ CML-CP na imatinib rezistentních nebo imatinib netolerujících**
 - Primárním cílem studie bylo dosažení velké cytogenetické odpovědi (MCyR); 51 % pacientů dosáhlo MCyR
 - Tasigna prokázala vysoký poměr přeživších pacientů s celkovým přežitím 87 % ve sledovaném období 24 měsíců
 - Pomocí přípravku Tasigna lze dosáhnout **hlubokých a trvajících odpovědí kompletní cytogenetické odpovědi (CCyR)** dosáhlo 37 % pacientů ve sledovaném čase 24 měsíců a u 85 % z nich CCyR přetrvává po dobu minimálně 24 měsíců

Jak dávkovat přípravek TASIGNA

Dávkování a způsob podání¹

- **Doporučená dávka přípravku Tasigna v indikaci Ph+ CML je:**
 - 300 mg (2× 150mg tobolka) dvakrát denně u nově diagnostikovaných dospělých pacientů s CML v chronické fázi
 - 400 mg (2× 200mg tobolka) dvakrát denně u pacientů s chronickou nebo akcelerovanou fází CML, kteří jsou rezistentní nebo nesnášeli předcházející léčbu imatinibem
- **Tasigna by měla být podávána dvakrát denně.** Každá tobolka musí být spolknuta celá spolu s vodou, dávky by měly být užívány přibližně po 12 hodinách
 - příklad: 2 tobolky ráno a 2 tobolky večer



- **Tasigna nesmí být užívána spolu s jídlem**
 - Pacient by 2 hodiny před užitím dávky přípravku Tasigna a alespoň jednu hodinu po užití dávky neměl jíst
 - Při vynechání dávky by pacient neměl přijmout dávku dodatečně, ale měl by užít další obvyklou předepsanou dávku
- Pacienti, kteří nejsou schopni tobolky spolknout, může být obsah každé tobolky rozmíchán v jedné čajové lžičce jablečné šťávy (jablečného pyré), takto připravený lék se má okamžitě užít. Nesmí být užita více než jedna čajová lžička a jiná potrava než jablečná šťáva.

Úprava nebo modifikace dávkování¹

- 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 – leukemií

Úprava dávkování při neutropenii a trombocytopenii:

Nově diagnostikovaná Ph+ CML v chronické fázi s dávkou 300 mg 2x denně nebo imatinib-rezistentní nebo intolerantní Ph+ CML v chronické fázi s dávkou 400 mg 2x denně	ANC < $1,0 \times 10^9/l$ a/nebo počet destiček < $50 \times 10^9/l$	1. Léčba přípravkem Tasigna musí být přerušena a musí být monitorován krevní obraz. 2. Léčba má být obnovena stejnou dávkou do 2 týdnů, pokud ANC > $1,0 \times 10^9/l$ a/nebo počet destiček > $50 \times 10^9/l$. 3. Jestliže počet krevních elementů zůstává nízký, může být třeba snížit dávku na 400 mg jednou denně.
Imatinib-rezistentní nebo intolerantní Ph+ CML v akcelерованé fázi s dávkou 400 mg 2x denně	ANC < $0,5 \times 10^9/l$ a/nebo počet destiček < $10 \times 10^9/l$	1. Léčba přípravkem Tasigna musí být přerušena a musí být monitorován krevní obraz. 2. Léčba má být obnovena stejnou dávkou do 2 týdnů, pokud je ANC > $1,0 \times 10^9/l$ a/nebo počet destiček > $20 \times 10^9/l$. 3. Jestliže počet krevních elementů zůstává nízký, může být třeba snížit dávku na 400 mg jednou denně.

ANC = absolutní počet neutrofilů

- 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, mělo by se zvážit opětovné navýšení dávky na počátečních 300 mg dvakrát denně u nově diagnostikovaných pacientů s Ph+ CML v chronické fázi nebo na 400 mg dvakrát denně u pacientů s imatinib-rezistentní nebo intolerantní Ph+ CML v chronické fázi nebo akcelерованé fázi
- Při zvýšení hladiny sérové lipázy stupně 3–4 by měla být dávka snížena na 400 mg jednou denně nebo léčba přerušena. Hladiny sérové lipázy by měly být vyšetřovány jednou měsíčně nebo dle klinické potřeby
- Při zvýšení hladiny bilirubinu a jaterních transamináz stupně 3–4 by měla být dávka snížena na 400 mg jednou denně nebo léčba přerušena. Hladiny bilirubinu a jaterních transamináz by měly být vyšetřovány jednou měsíčně nebo dle klinické potřeby

Důležitá upozornění¹

Antiarytmika a jiné látky, které mohou prodlužovat QT interval spolu s přípravkem Tasigna, je třeba používat s opatrností

- Konkomitantní podání antiarytmik (včetně, ale nejen amiodaronu, disopyramidu, prokainamidu, chinidinu a sotalolu) a jiných léčivých přípravků, které mohou prodlužovat QT interval (včetně, ale nejen chlorochinu, halofantrinu, klarithromycinu, haloperidolu, methadonu a moxifloxacinu) je třeba užívat s opatrností
- 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

Přípravek Tasigna by neměl být užíván spolu s jídlem

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

TASIGNA je primárně metabolizovaná pomocí CYP3A4.

S přípravkem Tasigna by neměly být užívány silné inhibitory CYP3A4

- Spolu s přípravkem Tasigna by neměly být podávány silné inhibitory CYP3A4 (včetně, ale nejen ketokonazolu, itrakonazolu, vorikonazolu, klarithromycinu, telithromycinu a ritonaviru)
- 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. grapefruitová šťáva, mohou také zvyšovat sérovou hladinu přípravku Tasigna a neměly by být požívány

S přípravkem Tasigna by neměly být užívány silné induktory CYP3A4

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

Látky, jejichž systémové koncentrace mohou být změněny nilotinibem

- Nilotinib je středně silný inhibitor CYP3A4. To má za následek možné zvýšení systémové expozice ostatním lékům podávaným společně s nilotinibem, primárně metabolizovaným CYP3A4, (např. určité inhibitory HMG-CoA reduktázy). Může být tedy nezbytné náležitě sledovat a upravit dávku léků podávaných současně s nilotinibem,

které jsou substráty CYP3A4 a mají úzký terapeutický index (mezi něž patří také alfentanil, cyklosporin, dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, sirolimus a takrolimus).

Kardiovaskulární příhody

- U pacientů léčených nilotinibem byl hlášen výskyt kardiovaskulárních příhod, zahrnujících periferní arteriální okluzivní onemocnění, ischemickou chorobu srdeční a ischemickou cévní mozkovou příhodu. Pacienti by měli být poučeni o nutnosti vyhledat okamžitou lékařskou pomoc, pokud se u nich vyskytnou náhlé známky či příznaky kardiovaskulárních příhod. Během léčby přípravkem Tasigna by měl být vyšetřen kardiovaskulární stav pacientů, sledováni a patřičně léčeni kardiovaskulární rizikové faktory, a to ve shodě s běžnými doporučeními. K ovlivnění kardiovaskulárního rizika by měla být podána patřičná léčba.

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, zahrnujícím pacienty, kteří v nedávné době prodělali srdeční infarkt, pacienty s městnavým srdečním selháním, s nestabilní anginou pectoris či pacienty 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
- S opatrností by měli být léčeni pacienti se zánětem slinivky břišní v anamnéze.

U pacientů léčených přípravkem Tasigna byl pozorován výskyt zvýšených hladin lipázy a amylázy.

Laktóza

- Tobolky přípravku Tasigna obsahují laktózu. Pacientům se vzácnými dědičnými poruchami typu intolerance galaktózy, závažného nedostatku laktázy či malabsorpce glukózy či galaktózy není přípravek Tasigna doporučován

U pacientů léčených přípravkem Tasigna je doporučeno pravidelně kontrolovat

- abnormality v hladinách elektrolytů jako např. hypokalemie nebo hypomagnesemie
- prodloužení QT intervalu – mělo by být provedeno vyšetření EKG při zahájení užívání přípravku Tasigna a dále dle klinické potřeby

Syndrom nádorového rozpadu

- Byly hlášeny případy syndromu nádorového rozpadu (TLS) u pacientů užívajících přípravek Tasigna. Před započítím léčby přípravkem Tasigna je doporučená úprava klinicky významné dehydratace a léčba vysokých hladin kyseliny močové

Další důležité informace

- U pacientů užívajících přípravek Tasigna byly hlášeny případy zadržování tekutin, srdečního selhání a plicního edému. Pacienti by proto měli být sledováni
- U nově diagnostikovaných pacientů s CML ve studii fáze III byl méně často (0,1 % až 1 %) pozorován výskyt závažných forem zadržování tekutin, jako je pleurální výpotek, plicní edém a perikardiální výpotek. Podobné příhody byly pozorovány v postmarketingových hlášeních. Neočekávaně rychlý nárůst tělesné hmotnosti by měl být pečlivě vyšetřen. Při známkách závažného zadržování tekutin, které se objevilo během léčby přípravkem Tasigna, by měl být vyšetřen jeho původ a pacient by měl být náležitě léčen.
- Laboratorní abnormality jako hypercholesterolemie a hyperglykemie, cholesterol v krvi by měly být vyšetřeny při zahájení užívání a dále dle klinické potřeby
- Před započítím, ve 3. a 6. měsíci a dále nejméně jednou ročně během dlouhodobé léčby přípravkem Tasigna by měl být vyšetřen lipidový profil.
- Během léčby přípravkem TASIGNA byl hlášen vzestup hladiny glukózy v krvi. Hladiny glykémie by měly být vyšetřeny před započítím léčby a kontrolovány v průběhu léčby přípravkem Tasigna.

Tasigna a specifické skupiny pacientů¹

Děti a mladiství

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

Starší pacienti

- Ve věku 65 let a starších bylo v klinické studii fáze III u nově diagnostikovaných pacientů s Ph+ CML v chronické fázi přibližně 12 % pacientů a přibližně 30 % pacientů v klinické studii fáze II u imatinib rezistentních či intolerantních Ph+ CML pacientů v chronické či akcelerované fázi. 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 ledvin

- Přípravek Tasigna nebyl studován u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin. Vzhledem k tomu, že přípravek Tasigna ani jeho metabolity nejsou vylučovány ledvinami, nepředpokládá se u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin snížení celkové tělesné clearance

Těhotenství/reprodukční toxicita

- 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 a až 2 týdny po jejím ukončení musí být ženám ve fertilním věku doporučeno užívat vysoce účinnou metodu antikoncepce

Kojení

- Přípravek Tasigna by neměl být užíván během kojení, vzhledem k tomu, že nelze vyloučit riziko pro kojené děti

Důležité informace Prodloužení QT intervalu

- U některých pacientů užívajících přípravek TASIGNA bylo zaznamenáno prodloužení QT intervalu
- V klinické studii fáze III u **nově diagnostikovaných pacientů** s Ph+ CML v chronické fázi, kterým byl podáván přípravek TASIGNA 300 mg dvakrát denně byla změna zprůměrovaného QTcF intervalu v ustáleném stavu od výchozí hodnoty 6 ms
 - Žádný pacient neměl QTcF > 480 ms
 - Nebyly pozorovány epizody torsade de pointes
- V klinické studii fáze II u pacientů s Ph+ CML v chronické a akcelerované fázi, kteří byli **rezistentní nebo netolerovali léčbu imatinibem** a užívali přípravek Tasigna 400 mg dvakrát denně, byla změna zprůměrovaného QTcF intervalu v ustáleném stavu od výchozí hodnoty 5 a 8 ms
 - U < 1 % těchto pacientů byl pozorován QTcF interval > 500 ms – nebyly pozorovány žádné případy torsades de pointes
- V klinické studii fáze III u **nově diagnostikovaných** pacientů s Ph+ CML v chronické fázi nebyl hlášen žádný případ náhlého úmrtí u pacientů užívajících přípravek Tasigna
- Méně časté případy (0,1 až 1 %) náhlých úmrtí byly hlášeny u pacientů s **imatinib-rezistentní nebo intolerantní** Ph+ CML v chronické fázi nebo akcelerované fázi užívajících přípravek Tasigna, u nichž se v minulosti vyskytlo onemocnění srdce nebo měli významné kardiální rizikové faktory
 - Často se navíc spolu se základním maligním onemocněním vyskytovaly komorbididy léčené doprovodnými léčivými přípravky. Poruchy komorové repolarizace mohly být přispívajícími faktory

Zvládání rizika prodloužení QT intervalu

- **Přípravek TASIGNA by měl být užíván s opatrností u pacientů s prodlouženým QTc intervalem, nebo u kterých je významné riziko vzniku prodloužení QTc intervalu**
- Doporučuje se pečlivé sledování účinku na QTc interval s provedením výchozího EKG před zahájením léčby přípravkem TASIGNA a dále dle klinické potřeby
- **Hypokalemie a hypomagnesemie musí být upraveny před podáním přípravku TASIGNA a měly by být pravidelně sledovány během léčby**
- Přípravek TASIGNA je potřeba používat s opatrností u pacientů užívajících léky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval a neměl by se používat u pacientů užívajících silné CYP3A4 inhibitory
- Pacient by neměl jíst 2 hodiny před užitím a alespoň jednu hodinu po užití dávky přípravku
- Přípravek TASIGNA by měl být užíván opatrně u pacientů s kongenitálním syndromem dlouhého QT intervalu, s nekompensovaným nebo závažným srdečním onemocněním, zahrnujícím nedávný infarkt myokardu, městnavé srdeční selhání, nestabilní anginu pectoris nebo klinicky významnou bradykardii
- Přípravek TASIGNA by měl být používán s opatrností u pacientů s poruchou funkce jater

Pro více informací o přípravku TASIGNA prosím kontaktujte zástupce společnosti Novartis nebo navštivte internetové stránky www.tasigna.com.

Odkazy:

1. Tasigna® Souhrn údajů o přípravku, www.SUKL.cz