EDUKAČNÍ MATERIÁLY

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

XALKORI® (crizotinibum) Doporučení k léčbě

Je třeba, aby si lékaři předepisující přípravek XALKORI®:

- přečetli tato Doporučení k léčbě a Souhrn údajů o přípravku XALKORI®
- přečetli Brožuru pro pacienty a Alert kartičku pro pacienty a aby jejich roli a použití vysvětlili pacientům, kteří užívají přípravek XALKORI®. Při každém předepsání musí být pacientovi poskytnuta Brožura pro pacienty a Alert kartička pro pacienty.

Přípravek XALKORI® je indikován jako léčba první linie dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) pozitivním na kinázu anaplastického lymfomu (ALK).

Přípravek XALKORI® je indikován jako léčba dospělých pacientů s již dříve léčeným pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) pozitivním na kinázu anaplastického lymfomu (ALK).[1]

Přípravek XALKORI® je indikován jako léčba dospělých pacientů s ROS-1 pozitivním pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC).[1]

Odkaz: 1. Souhrn údajů o přípravku XALKORI® srpen2016.
Datum přípravy: Září 2016

Pozitivitu NSCLC buď na ALK nebo ROS-1 je třeba stanovit před zahájením léčby přípravkem XALKORI®. K výběru pacientů pro léčbu přípravkem XALKORI® je nezbytná přesná a ověřená analýza ALK nebo ROS-1.

STANDARDNÍ DÁVKOVACÍ REŽIM PŘÍPRAVKU XALKORI® JE 250 MG UŽÍVÁNO PERORÁLNĚ DVAKRÁT DENNĚ BEZ PŘERUŠENÍ

ráno



*

večer



*

Standardní dávka 500 mg/den [1]

* Tobolky nejsou uvedeny ve skutečné velikosti.

ALK = kináza anaplastického lymfomu (anaplastic lymphoma kinase);
NSCLC = nemalobuněčný karcinom plic (non-small cell lung cancer)

Odkaz: 1. Souhrn údajů o přípravku XALKORI® srpen 2016.

Nežádoucí účinky hlášené u přípravku XALKORI®

Níže uvedená data reflektují vystavení vlivu přípravku XALKORI® u 1669 pacientů s ALK-pozitivním pokročilým NSCLC, kteří se zúčastnili 2 randomizovaných studií fáze III (PROFILE 1007 a PROFILE 1014) a 2 jednoramenných studií (PROFILE 1005 and PROFILE 1001), a u 53 pacientů s ROS-1 pozitivním pokročilým NSCLC, kteří se zúčastnili jednoramenné studie (PROFILE 1001), celkem tedy u 1722 pacientů

Třída orgánových systémů	Velmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1000 až < 1/100
Poruchy krevního a lymfatického systému	Neutropenie[a] (22 %) Anemie[b] (15 %) Leukopenie[c] (15 %)		
Poruchy metabolismu a výživy	Snížená chuť k jídlu (30 %)	Hypofosfatemie (6 %)	
Poruchy nervového systému	Neuropatie[d] (25 %) Dysgeusie (21 %)		
Poruchy oka	Poruchy zraku[e] (63 %)		
Srdeční poruchy	Závratě[f] (26 %) Bradykardie[g] (13 %)	Srdeční selhání[h] (1 %) Prodloužení QT na EKG (4 %) Synkopa (3 %)	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Intersticiální plicní onemocnění[i] (3 %)	
Gastrointestinální poruchy	Zvracení (51 %) Průjem (54 %) Nauzea (57 %) Zácpa (43 %) Bolest břicha[j] (21 %)	Dyspepsie (8 %) Ezofagitida[k] (2 %)	Gastrointestinální perforace[l] (<1 %)
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšení transamináz[m] (32 %)	Zvýšení hladiny alkalické fosfatázy v krvi (7 %)	Selhání jater (<1 %)
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka (13 %)		
Poruchy ledvin a močových cest		Ledvinová cysta[m] (3 %) Zvýšený kreatinin v krvi[o] (8%)	Akutní renální selhání (< 1 %) Renální selhání (< 1 %)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Otoky[p] (47 %) Únava (30 %)		
Vyšetření		Testosteron v krvi snížený[q] (2 %)	

Termíny označující příhody, které odpovídají stejnému zdravotnímu stavu, byly pro potřeby výše uvedené tabulky seskupeny a hlášeny v rámci téhož nežádoucího účinku. Termíny skutečně hlášené v rámci studie až do termínu uzavření údajů a náležící k příslušným nežádoucím účinkům jsou uvedeny v závorkách níže.

a. Neutropenie (febrilní neutropenie, neutropenie, snížený počet neutrofilů)
b. Anemie (anemie, snížený hemoglobin, hypochromní anemie)
c. Leukopenie (leukopenie, počet leukocytů snížený)
d. Neuropatie (pálivý pocit, dysestezie, mravenčení, porucha chůze, hyperstezie, hypoestezie, hypotonie, motorická dysfunkce, valová atrofie, svalová slabost, neuralgie, neuritida, periferní neuropatie, neurotoxicita, parestézie, periferní motorická neuropatie, periferní senzorická neuropatie, obrna nervus peroneus, polyneuropatie, senzitivní poškození, pálení kůže)
e. Poruchy vidění (dvojité vidění (diplopie), halo vidění, fotofobie, fotopsie, rozmazané vidění, snížená zraková ostrost, zraková percepce jasu, poruchy zraku, vizuální perseverace, sklivcové vločky)
f. Závrať (porucha rovnováhy, závrať, posturální závrať, presynkopa)
g. Bradykardie (bradykardie, srdeční frekvence snížená, sinusová bradykardie)
h. Srdeční selhání (srdeční selhání, městnavé srdeční selhání, ejekční frakce snížená, selhání levé komory, plicní edém). Napříč klinickými studiemi (n=1722) mělo 19 (1,1 %) pacientů léčených krizotinibem nějaký stupeň srdečního selhání, 8 (0,5 %) pacientů mělo stupeň 3 nebo 4 a u 3 pacientů (0,2 %) mělo smrtelný průběh.
i. Intersticiální plicní onemocnění (syndrom akutní respirační tísně, alveolitida, intersticiální plicní onemocnění, pneumonitida)
j. Bolest břicha (břišní diskomfort, bolest břicha, bolest dolní poloviny břicha, bolest horní poloviny břicha, břišní citlivost)
k. Ezofagitida (ezofagitida, jícnový vřed).
l. Gastrointestinální perforace (gastrointestinální perforace, intestinální perforace, perforace tračníku)
m. Zvýšené transaminázy (zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení aspartátaminotransferázy, zvýšení gamaglutamyltransferázy, jaterní enzymy zvýšené, abnormální jaterní funkce, funkční jaterní test abnormální, zvýšené transaminázy)
n. Ledvinová cysta (renální absces, ledvinová cysta, krvácení do ledvinové cysty, infekce ledvinové cysty)
o. Zvýšený kreatinin v krvi (zvýšený kreatinin v krvi, snížení clearance kreatininu).
p. Otoky (edém tváře, generalizovaný edém, lokální zduření, lokální edém, otoky, periferní edém, periorbitální edém)
q. Testosteron v krvi snížený (testosteron v krvi snížený, hypogonadismus, sekundární hypogonadismus).

Nežádoucí účinky hlášené u přípravku XALKORI®

Výzva k hlášení nežádoucích účinků:

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, e-mail: farmakovigilance@sukl.cz.

Tato informace může být také hlášena společnosti Pfizer:
CZE.AEReporting@pfizer.com
Telefon: +420 283 004 111, Fax: +420 800 500 332

Další informace

V případě potřeby dalších informací, kontaktujte oddělení Medicínských informací společnosti Pfizer:
e-mail: medicalinfo.cz@pfizer.com

Nežádoucí účinky hlášené u přípravku XALKORI®

- Nejzávažnějšími nežádoucími účinky u 1722 pacientů buď s ALK-pozitivním nebo ROS-1 pozitivním pokročilým NSCLC byly hepatotoxicita, intersticiální plicní onemocnění ILD/pneumonitida, neutropenie a prodloužení QT intervalu.
- Nejčastějšími nežádoucími účinky (≥ 25 %) u pacientů buď s ALK-pozitivním nebo ROS-1 pozitivním NSCLC byly poruchy zraku, nauzea, průjem, zvracení, otoky, zácpa, zvýšené transaminázy, únava, snížená chuť k jídlu, , závrať a neuropatie.

Odkaz: 1. Souhrn údajů o přípravku XALKORI® srpen 2016.

Zvládání nežádoucích účinků přípravku XALKORI®

Hepatotoxicita

- Lékem indukovaná hepatotoxicita s fatálním průběhem se objevila u méně než 0,1 % z 1722 pacientů buď s ALK-pozitivním nebo ROS-1 pozitivním pokročilým NSCLC léčených přípravkem XALKORI® v klinických studiích.[1]
- Současná zvýšení ALT a/nebo AST ≥ 3× ULN a celkový bilirubin ≥ 2× ULN bez významných zvýšení alkalické fosfatázy (≤ 2× ULN) byla pozorována u méně než 1% pacientů v klinických studiích.
- Zvýšení ALT nebo AST na stupeň 3 nebo 4 byla pozorována u 11 % respektive 6 % pacientů.
- Ve studii PROFILE 1014 byla pozorována zvýšení ALT nebo AST na stupeň 3 nebo 4 u 15 % a 8 % pacientů užívajících krizotinib oproti 2 % a 1 % pacientů léčených chemoterapií. Ve studii PROFILE 1007 byla pozorována zvýšení ALT nebo AST na stupeň 3 a 4 u 18 % a 9 % pacientů užívajících krizotinib a 5 % a < 1 % pacientů léčených chemoterapií.
- Zvýšení transamináz se obvykle objevilo během prvních 2 měsíců po zahájení léčby. Zvýšení transamináz na stupeň 3 a 4 byla obecně reversibilní po přerušení léčby. Napříč studiemi s krizotinibem u pacientů buď s ALK-pozitivním nebo ROS-1 pozitivním pokročilým NSCLC (N=1722) se vyskytla snížení dávky spojená se zvýšením transamináz u 4 % pacientů. U (1 %) pacientů bylo nutné trvalé vysazení léčby.
- Přípravek XALKORI® by neměli užívat pacienti se závažnou poruchou jater.

Stanovení transamináz (ALT, AST) a celkového bilirubinu by měly být prováděny jednou týdně během prvních 2 měsíců léčby a poté jednou měsíčně a dle klinické potřeby, přičemž v případě zvýšení stupně 2, 3 nebo 4 by se testování mělo opakovat častěji.[1]

U pacientů by měla být sledována hepatotoxicita. Léčba přípravkem XALKORI® by měla být u pacientů s mírnou a středně závažnou poruchou funkce jater použita s opatrností. Přípravek XALKORI® nesmí být podáván pacientům se závažnou poruchou jater.

Je důležité, aby pacienti byli upozorněni na riziko hepatotoxicity a aby byli informováni jaké příznaky a známky sledovat a jaká opatření podniknout.

ALT = alaninaminotransferáza; AST = aspartataminotransferáza.

Odkaz: 1. Souhrn údajů o přípravku XALKORI® srpen 2016.

Zvládání nežádoucích účinků přípravku XALKORI®

ÚPRAVA DÁVKY PŘI ZJIŠTĚNÍ ZVÝŠENÝCH TRANSAMINÁZ[1]	
Stupeň 3 nebo 4 zvýšení alaninaminotransferázy (ALT) nebo aspartátaminotransferázy (AST) se stupněm ≤ 1 celkového bilirubinu	➤ Pozastavit, dokud nedojde ke zmírnění na stupeň ≤ 1 nebo na výchozí stav, poté pokračovat s dávkou 250 mg jednou denně a zvýšit dávku na 200 mg dvakrát denně, jestliže je klinicky tolerována*
Stupeň 2, 3 nebo 4 zvýšení ALT nebo AST se současným stupněm 2, 3 nebo 4 celkového zvýšení bilirubinu (v nepřítomnosti cholestázy nebo hemolýzy)	➤ Trvale vysadit

* Přípravek XALKORI® se musí trvale vysadit v případě dalšího objevení příznaků stupně ≥ 3.

Intersticiální plicní onemocnění/pneumonitida

- U pacientů léčených přípravkem XALKORI® se může vyskytnout těžké, život ohrožující nebo smrtelné intersticiální plicní onemocnění (ILD)/pneumonitida. Napříč studiemi u pacientů buď s ALK-pozitivním nebo ROS-1 pozitivním pokročilým NSCLC (N=1722) mělo 3 % pacientů léčených krizotinibem některý stupeň ILD, včetně 1 % pacientů se stupněm 3 nebo 4 a <1 % pacientů, u nichž ILD vedlo k úmrtí. Podle analýzy nezávislého hodnotícího výboru (IRC) pacientů s ALK pozitivním pokročilým NSCLC (N=1669), 20 (1,2 %) pacientů mělo intersticiální plicní onemocnění (ILD)/pneumonitidu, včetně 10 (<1 %) pacientů s fatálním průběhem. Tyto případy se obecně vyskytly do 3 měsíců od zahájení léčby. Další potenciální příčiny ILD/pneumonitidy by měly být vyloučeny.
- Pacienti s plicními příznaky ukazujícími na ILD/pneumonitidu by měli být sledováni. Při podezření na ILD/pneumonitidu je nutné léčbu pozastavit. Lékem indukované ILD/pneumonitida je třeba zvážit při diferenciální diagnostice u pacientů s onemocněními podobajícími se ILD, například: pneumonitidou, radiační pneumonitidou, hypersenzitivní pneumonitidou, intersticiální pneumonitidou, plicní fibrózou, syndromem akutní respirační tísně (ARDS), alveolitidou, plicní infiltrací, pneumonií, plicním edémem, chronickým obstrukčním plicním onemocněním, pleurálním výpotkem, aspirační pneumonií, bronchitidou, obliterující bronchiolitidou a bronchiektáziemi.

Zvládání nežádoucích účinků přípravku XALKORI®

- Přípravek XALKORI® by měl být trvale vysazen u pacientů s diagnózou ILD/pneumonitidy související s léčbou.

ÚPRAVA DÁVKY PŘI ZJIŠTĚNÍ PNEUMONITIDY[1]	
Jakýkoliv stupeň intersticiálního plicního onemocnění/ pneumonitidy *	➤ Pozastavit v případě podezření na intersticiální plicní onemocnění /pneumonitidu a trvale vysadit, je-li diagnostikována ILD/pneumonitida související s léčbou

Je důležité, aby pacienti byli upozorněni na riziko intersticiálního plicního onemocnění/pneumonitidy a aby byli informováni jaké příznaky a známky sledovat a jaká opatření podniknout.

Odkaz: 1. Souhrn údajů o přípravku XALKORI® srpen 2016.

Zvládání nežádoucích účinků přípravku XALKORI®

Prodloužení QTc intervalu

- Bylo pozorováno prodloužení QTc intervalu, které může vést ke zvýšenému riziku ventrikulární tachykardie (např. Torsades de Pointes) nebo náhlé smrti.
- Napříč studiemi u pacientů buď s ALK-pozitivním nebo ROS-1 pozitivním pokročilým NSCLC byl QTcF ≥ 500 ms zaznamenán u 2,1 % z 1619 pacientů, u kterých bylo provedeno vyšetření EKG alespoň oproti výchozímu stavu a maximální zvýšení oproti výchozí hodnotě u QTcF ≥ 60 ms bylo pozorováno u 5 % z 1585 pacientů, u kterých bylo provedeno vyšetření EKG alespoň oproti výchozímu stavu. Prodloužení QT na EKG stupně 3 a 4 z jakýchkoli příčin bylo hlášeno u 1,6 % z 1722 pacientů.

ÚPRAVA DÁVKY PŘI ZJIŠTĚNÍ PRODLOUŽENÍ QTC INTERVALU [1]	
Stupeň 3	➤ Pozastavit, dokud nedojde ke zmírnění na stupeň ≤ 1, provést kontrolu a popřípadě upravit ionty, poté pokračovat v dávkování 200 mg dvakrát denně*
Stupeň 4	➤ Trvale vysadit

* Přípravek XALKORI® se musí trvale vysadit v případě dalšího objevení příznaků stupně ≥ 3.

Zvládání nežádoucích účinků přípravku XALKORI®

Před zahájením léčby přípravkem XALKORI® je třeba zvážit přínosy a potenciální rizika u pacientů s preexistující bradykardií, kteří mají prodloužení QTc intervalu v anamnéze nebo mají k prodloužení QTc intervalu predispozice a kteří užívají antiarytmika nebo jiné léčivé přípravky, o nichž je známo, že prodlužují QT interval, a u pacientů s významným preexistujícím srdečním onemocněním a/nebo porušenou rovnováhou iontů.

U těchto pacientů by měl být přípravek XALKORI® podáván s opatrností a je nutné provádět pravidelné elektrokardiografické vyšetření (EKG) a vyšetření iontů a renální funkce.

Při podávání přípravku XALKORI® je třeba provést vyšetření EKG a iontů (např. vápníku, hořčíku, draslíku) v době co nejblíže před první dávkou a doporučuje se pravidelně monitorovat EKG a ionty především na začátku léčby v případě zvracení, průjmu, dehydratace nebo poruchy funkce ledvin. Ionty dle potřeby upravte.

Jestliže se QTc zvýší o 60 ms nebo více oproti počáteční hodnotě, ale QTc je < 500 ms, je třeba léčbu krizotinibem pozastavit a konzultovat s kardiologem. Při zvýšení QTc na 500 ms nebo více se musí léčba okamžitě konzultovat s kardiologem.[1]

Je důležité, aby pacienti byli upozorněni na riziko prodloužení QTc a aby byli informováni jaké příznaky a známky sledovat a jaká opatření podniknout.

Qtc, Q-T korigovaný.

Odkaz: 1. Souhrn údajů o přípravku XALKORI® srpen 2016.

Zvládání nežádoucích účinků přípravku XALKORI®

Bradykardie

Ve studiích s krizotinibem u pacientů buď s ALK-pozitivním nebo ROS-1 pozitivním pokročilým NSCLC (n=1722) se bradykardie z jakýchkoli příčin vyskytla u 13 % pacientů léčených krizotinibem. U pacientů užívajících přípravek XALKORI® se může objevit symptomatická bradykardie (např. synkopa, závrať, hypotenze).

Vzhledem ke zvýšenému riziku symptomatické bradykardie se v maximální možné míře vyvarujte podávání krizotinibu v kombinaci s jinými léky vyvolávajícími bradykardii (např. beta-blokátory, blokátory kalciových kanálů jinými než dihydropyridiny,jako jsou verapamil a diltiazem, klonidin, digoxin).

Pravidelně monitorujte srdeční rytmus a krevní tlak.

Úprava dávky není nutná v případě asymptomatické bradykardie. Pokyny pro léčbu pacientů, u nichž se rozvine symptomatická bradykardie viz níže.

Je důležité, aby pacienti byli upozorněni na riziko bradykardie a aby byli informováni jaké příznaky a známky sledovat a jaká opatření podniknout.

Zvládání nežádoucích účinků přípravku XALKORI®

ÚPRAVA DÁVKY PŘI ZJIŠTĚNÍ BRADYKARDIE[1]	
Stupeň 2,3 bradykardie* Symptomatická, může být závažná nebo ze zdravotního hlediska významná, indikovaná lékařská intervence	➤ Pozastavit, dokud nedojde ke zmírnění na stupeň ≤ 1 nebo dosažení srdečního rytmu 60 a více ➤ Vyhodnotit souběžnou medikaci, o níž je známo, že přispívá k bradykardii, jakož i léky proti hypertenzi ➤ Jestliže je zjištěna a ukončena souběžná medikace, která přispívá k bradykardii, nebo je dávka těchto léků upravena, pokračujte v podávání s předchozí dávkou, jakmile dojde ke zmírnění na stupeň ≤ 1 nebo k dosažení srdečního rytmu 60 a více. ➤ Jestliže není zjištěna žádná souběžná medikace, která přispívá k bradykardii, nebo není taková léčba ukončena nebo není upraveno její dávkování, pokračujte se sníženým dávkováním, jakmile dojde ke zmírnění na stupeň ≤ 1 nebo k dosažení srdečního rytmu 60 a více.
Stupeň 4 bradykardie*‡ Život ohrožující následky, indikovaná naléhavá intervence	➤ Trvale vysadit, pokud není zjištěna žádná souběžná medikace, která přispívá k bradykardii ➤ Jestliže je zjištěna a ukončena souběžná medikace, která přispívá k bradykardii, nebo je dávka těchto léků upravena, pokračujte s 250 mg jednou denně, jakmile dojde ke zmírnění na stupeň ≤ 1 nebo k dosažení srdečního rytmu 60 a více, často monitorujte.

* Srdeční rytmus nižší než 60 tepů za minutu. ‡Trvale vysadit z důvodů rekurence.

Odkaz: 1. Souhrn údajů o přípravku XALKORI® srpen 2016.

Zvládání nežádoucích účinků přípravku XALKORI®

Srdeční selhání

- V klinických studiích s krizotinibem a během sledování po uvedení na trh bylo jako nežádoucí účinek hlášeno těžké, život ohrožující nebo smrtelné srdeční selhání

Jak pacienti s preexistujícími srdečními poruchami, tak pacienti bez nich, kteří užívají krizotinib, by měli být sledováni na přítomnost známek a příznaků srdečního selhání (dyspnoe, edém, rychlý přírůstek hmotnosti způsobený retencí tekutin). Při zjištění takových příznaků je nutno zvážit přerušení podávání, snížení dávky nebo vysazení.[1]

Odkaz: 1. Souhrn údajů o přípravku XALKORI® srpen 2016.

Zvládání nežádoucích účinků přípravku XALKORI®

Účinky na zrak

- V klinických studiích s krizotinibem byl hlášen u pacientů s ALK-pozitivním nebo ROS-1 pozitivním NSCLC (N=1722) defekt zrakového pole stupně 4 se ztrátou zraku u 4 (0,2 %) pacientů. Jako možné příčiny ztráty zraku byly uváděny atrofie a porucha optického nervu.
- Poruchy zraku z jakýchkoli příčin, nejčastěji poškození zraku, fotopsie, rozmazané vidění a sklivcové vločky, byly zaznamenány u 63 % z 1722 pacientů léčených krizotinibem. Z 1084 pacientů, kteří měli poruchu zraku, bylo 95 % příhod mírné závažnosti. Poruchy zraku obecně začaly nastupovat během prvního týdne podávání léku.
- Celkem u 0,4 % pacientů byla dočasně přerušena léčba a u 0,1 % pacientů byla snížena dávka v souvislosti s poruchou zraku. U žádného z 1722 pacientů léčených krizotinibem nedošlo k trvalému ukončení léčby v souvislosti s poruchou zraku.

U pacientů s novým vznikem těžké ztráty zraku (nejlépe korigovaná zraková ostrost menší než 6/60 na jednom nebo obou očích) je třeba léčbu přípravkem XALKORI® přerušit. Je třeba provést oftalmologické vyšetření sestávající z nejlépe korigované zrakové ostrosti, fotografií sítnice, vyšetření zrakového pole, optické koherentní tomografie (OCT) a dalších vyšetření odpovídajících novému výskytu těžké ztráty zraku. Neexistuje dostatek informací k charakterizování rizika opětovného zahájení podávání přípravku XALKORI® u pacientů s těžkou ztrátou zraku. Při rozhodování o obnovení podávání přípravku XALKORI® je třeba zvážit možný přínos pro pacienta.

Pokud poruchy zraku přetrvávají nebo se zhorší jejich závažnost, je doporučeno oftalmologické vyšetření.[1]
Pacientům, u kterých byly účinky na zrak zaznamenány by měla být doporučena zvýšená opatrnost při řízení nebo obsluze strojů.[1]

Je důležité, aby pacienti byli upozorněni na riziko poruch zraku a aby byli informováni jaké příznaky a známky sledovat a jaká opatření podniknout.

ÚPRAVA DÁVKY PŘI ZJIŠTĚNÍ TĚŽKÉ ZTRÁTY ZRAKU[1]	
Stupeň 4 poruchy zraku (ztráta zraku)	➤ Přerušit během vyšetřování těžké ztráty zraku

Odkaz: 1. Souhrn údajů o přípravku XALKORI® srpen 2016.

Zvládání nežádoucích účinků přípravku XALKORI®

Gastrointestinální účinky

- Byly hlášeny méně časté případy gastrointestinální perforace. V rámci užívání přípravku XALKORI® po jeho uvedení na trh byly hlášeny fatální případy gastrointestinální perforace.
- Nauzea, průjem, zvracení a zácpa byly nejčastěji uváděnými gastrointestinálními příhodami z jakýchkoliv příčin. Většina příhod byla mírné až střední závažnosti. Mediány doby do nástupu nauzey a zvracení byly 3 dny a četnost výskytu těchto příhod klesla po 3 týdnech léčby. Podpůrná léčby by měla zahrnovat podávání antiemetik.
- Medián doby do nástupu průjmu byl 13 dní a do nástupu zácpy 17 dní. Podpůrná léčba u průjmu a zácpy by měla zahrnovat podávání standardních léků proti průjmům, resp. projímadel.

U pacientů s rizikem gastrointestinální perforace (např. divertikulitidou v anamnéze, metastázami do trávicího traktu, souběžným užíváním léků se známým rizikem gastrointestinální perforace) je třeba krizotinib používat s opatrností.

Podávání krizotinibu je nutné přerušit, pokud u pacienta dojde ke gastrointestinální perforaci. Pacienty je třeba poučit o prvních příznacích takového stavu a instruovat je, aby se ihned obrátili na lékaře v případě, že se u nich příznaky gastrointestinální perforace projeví.

Odkaz: 1. Souhrn údajů o přípravku XALKORI® srpen 2016.

Zvládání nežádoucích účinků přípravku XALKORI®

Účinky na ledviny

- U pacientů účastnících se klinických studií s krizotinibem bylo pozorováno zvýšení kreatininu v krvi a snížení clearance kreatininu. U pacientů léčených krizotinibem v rámci klinických studií a také po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy renálního selhání a akutního renálního selhání. Zjištěny byly rovněž případy s fatálním průběhem, případy vyžadující hemodialýzu a případy hyperkalemie 4. stupně.

Na počátku a poté během léčby krizotinibem se doporučuje sledovat u pacientů renální funkce. Zvláštní pozornost je třeba věnovat pacientům s rizikovými faktory poruchy funkce ledvin a pacientům s poruchou funkce ledvin v anamnéze.[1]

Účinky na nervový systém

- Napříč studiemi u pacientů buď s ALK-pozitivním nebo ROS-1 pozitivním pokročilým NSCLC (N=1722) byla neuropatie z jakýchkoli příčin zaznamenána u 25 % pacientů léčených krizotinibem. V těchto studiích byly také velmi často uváděny poruchy chuti, které byly primárně 1. stupně závažnosti.

Ledvinové cysty

- Napříč studiemi u pacientů buď s ALK-pozitivním nebo ROS-1 pozitivním pokročilým NSCLC (n=1722) se vyskytly komplexní ledvinové cysty z jakýchkoli příčin u 3 % pacientů léčených krizotinibem.
- U některých pacientů byla pozorována lokální cystická invaze mimo oblast ledvin.

U pacientů, u nichž se rozvinou ledvinové cysty, je třeba zvážit pravidelné sledování pomocí zobrazovacích technik a analýzy moči.

Odkaz: 1. Souhrn údajů o přípravku XALKORI® srpen 2016.

Zvládání nežádoucích účinků přípravku XALKORI®

Neutropenie a leukopenie

- Napříč studiemi u pacientů buď s ALK-pozitivním nebo ROS-1 pozitivním pokročilým NSCLC (N=1722) byla neutropenie stupně 3 nebo 4 pozorována u 12 % pacientů léčených krizotinibem. Medián doby do nástupu jakéhokoli stupně neutropenie byl 89 dní. Neutropenie byla spojena se snížením dávky nebo trvalým ukončením léčby u 4 % a < 1 % pacientů. U méně než 0,5 % pacientů byla zaznamenána febrilní neutropenie.
- Napříč studiemi u pacientů buď s ALK-pozitivním nebo ROS-1 pozitivním pokročilým NSCLC (N=1669) byla leukopenie 3. nebo 4. stupně pozorována u 3 % pacientů léčených krizotinibem. Medián doby do nástupu jakéhokoli stupně leukopenie byl 85 dní. Leukopenie byla spojena se snížením dávky u < 0,5 % pacientů a léčba krizotinibem nebyla trvale ukončena v souvislosti s leukopenií.
- V klinických studiích krizotinibu u pacientů buď s ALK-pozitivním nebo ROS-1 pozitivním pokročilým NSCLC bylo pozorováno snížení leukocytů a neutrofilů na stupeň 3 nebo 4 s frekvencí < 4% resp. 13%.

Kompletní krevní obraz včetně diferenciálního počtu bílých krvinek by měl být sledován dle klinické potřeby, s častějším opakováním testování v případě, že jsou pozorovány abnormality stupně 3 nebo 4, nebo pokud se objeví horečka či infekce.

ÚPRAVA DÁVKY PŘI ZJIŠTĚNÍ HEMATOLOGICKÉ TOXICITY[†1]	
Stupeň 3	➤ Pozastavit, dokud nedojde ke zmírnění na stupeň ≤ 2, poté pokračovat ve stejném dávkování
Stupeň 4	➤ Pozastavit, dokud nedojde ke zmírnění na stupeň ≤ 2, poté pokračovat v dávkování 200 mg dvakrát denně *

† S výjimkou lymfopenie (není-li spojena s klinickými příhodami, např. oportunními infekcemi).
* V případě rekurence pozastavit, dokud nedojde ke zmírnění na stupeň ≤ 2, poté pokračovat v dávkování 250 mg jednou denně. Trvale vysadit v případě dalšího objevení příznaků stupně 4.

Odkaz: 1. Souhrn údajů o přípravku XALKORI® srpen 2016.

Podávání přípravku XALKORI® pacientům se závažnou poruchou funkce ledvin

Plazmatické koncentrace přípravku XALKORI® mohou být zvýšeny u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (CLcr < 30 ml/min) nevyžadující peritoneální dialýzu nebo hemodialýzu.[1]

Zahajovací dávka přípravku XALKORI® by měla být upravena na 250 mg užívaná perorálně jednou denně u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin nevyžadující peritoneální dialýzu nebo hemodialýzu. Dávka může být zvýšena na 200 mg dvakrát denně na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti po alespoň 4 týdnech léčby.[1]

Současné podávání přípravku XALKORI® s jinými léčivými přípravky

Látky, které mohou zvyšovat plazmatické koncentrace přípravku XALKORI®

- Současné podávání přípravku XALKORI® se silnými inhibitory CYP3A může zvýšit plazmatické koncentrace přípravku XALKORI®.[1]

Je třeba se proto vyhnout současnému užívání silných inhibitorů CYP3A (některé inhibitory proteáz jako atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, sachinavir a některé antimykotické azoly jako itrakonazol, ketokonazol a vorikonazol, některé makrolidy jako klarithromycin, telithromycin a troleandomycinu).[1]

Je nutné se vyhnout konzumaci grapefruitu nebo grapefruitové šťávy.[1]

Látky, které mohou snižovat plazmatické koncentrace přípravku XALKORI®

- Současné podání opakovaných dávek krizotinibu (250 mg dvakrát denně) s opakovanými dávkamu rifampicinu (600 mg jednou denně), silným induktorem CYP3A4 vedlo ke snížení rovnovážných hodnot AUC_{tau} a C_{max} na 84 % respektive 79 %, v porovnání s hodnotami při podávání krizotinibu samotného. [1]

Je třeba se vyhnout současnému podávání se silnými induktory CYP3A, včetně, ovšem nikoliv pouze, karbamazepinu, fenobarbitalu, fenytoinu, rifampicinu a třezalky tečkované.

Účinek středně silného induktoru, včetně ovšem nikoliv pouze, efavirenzu nebo rifabutinu na koncentrace krizotinibu (t.j. snížení expozice krizotinibu v ustáleném stavu) nebyl jasně stanoven a proto je třeba se jeho kombinaci s krizotinibem vyhnout.[1]

CYP3A = cytochrome P4503A.

Odkaz: 1. Souhrn údajů o přípravku XALKORI® srpen 2016.

Současné podávání přípravku XALKORI® s jinými léčivými přípravky

Látky, jejichž plazmatické koncentrace mohou být ovlivněny přípravkem XALKORI®

- Přípravek XALKORI® je středně silný inhibitor CYP3A[1]

Je proto třeba se vyhnout současnému užívání přípravku XALKORI® a substrátů CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem, včetně, ovšem nikoliv pouze alfentanilu, cisapridu, cyclosporinu, derivátů ertgotaminu, fentanylu, pimozidu, chinidinu, sirolimusu a takrolimusu.

- Přípravek XALKORI® je inhibitorem CYP2B6*[1]

Přípravek XALKORI® může proto zvyšovat plazmatické koncentrace současně podávaných léčiv, která jsou metabolizována CYP2B6 (např. bupropion, efavirenz).

- Přípravek XALKORI® může indukovat PXR- a CAR-regulované enzymy (např. např. CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1)*[1]

Opatrnost je proto nutná při podávání přípravku XALKORI® v kombinaci s léčivými přípravky, které jsou přednostně metabolizovány těmito enzymy. Účinnost současně podávaných perorálních kontraceptiv může být snížena.

Současné podávání přípravku XALKORI® s jinými léčivými přípravky

- Přípravek XALKORI® může být inhibitorem P-gp v terapeutických koncentracích*[1]

Podávání přípravku XALKORI® s léčivými přípravky, které jsou substráty P-glykoproteinu (např. digoxin, dabigatran, kolchicin, pravastatin) může zvýšit jejich terapeutický účinek a nežádoucí účinky. Doporučuje se pečlivý klinický dohled.

- Přípravek XALKORI® je slabým inhibitorem UGT1A1 a UGT2B7.*[1]

Přípravek XALKORI® může mít potenciál ke zvyšování plazmatické koncentrace současně podávaných léků, které jsou metabolizovány převážně prostřednictvím UGT1A1 (např. raltegravir, irinotekan) nebo UGT2B7 (např. morfine, naloxon).

- Přípravek XALKORI® je inhibitorem OCT1 a OCT2*[1]

Přípravek XALKORI® může mít potenciál ke zvyšování plazmatické koncentrace současně podávaných léků, které jsou substráty OCT1 nebo OCT2 (např. metformin, prokainamid).

* In vitro data.

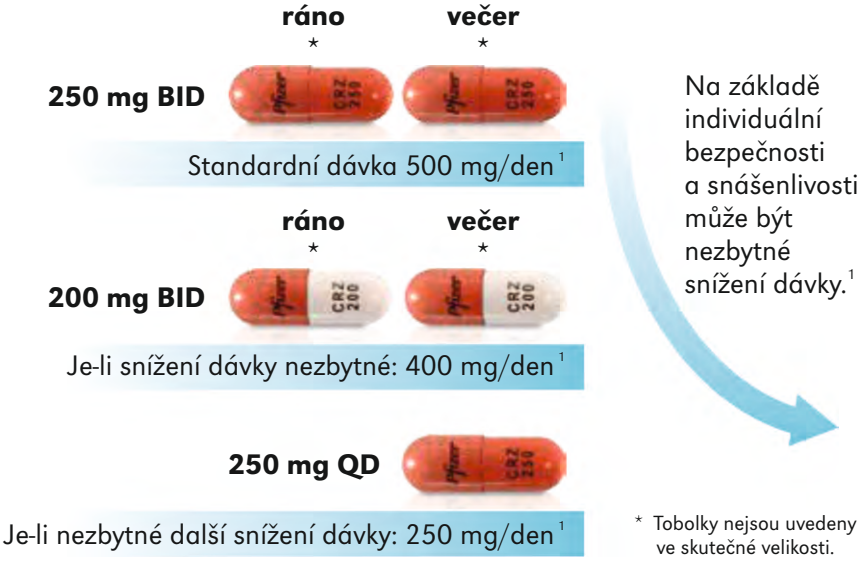
CYP3A = cytochrom P4503A; P-gp = permeabilní glycoprotein; PXR = pregnance X receptor, CAR = konstitutivní androstanový receptor.

Odkaz: 1. Souhrn údajů o přípravku XALKORI® srpen 2016.

Doporučení pro úpravu dávky

- ·Na základě indivinduální bezpečnosti a snášenlivosti může být nezbytné přerušení dávkování a/nebo snížení dávky
- Přečtěte si prosím pokyny pro úpravu dávek u hematologické a nehematologické toxicity, které jsou uvedeny v Souhrnu údajů o přípravku[1]

DOPORUČENÉ DÁVKOVÁNÍ[1]



BID, dvakrát denně; QD, jednou denně

- Přečtěte si prosím další pokyny pro přerušení dávkování a snížení dávky, které jsou uvedeny v Souhrnu údajů o přípravku.

U 1722 pacientů buď s ALK-pozitivním nebo ROS-1 pozitivním pokročilým NSCLC léčených krizotinibem v klinických studiích byly neutropenie (11 %), zvýšené transaminázy (7%), zvracení (5%) a nauzea (4%)nejčastějšími nežádoucími účinky (≥ 3 %) spojenými s přerušením léčby. Nejčastějšími nežádoucími účinky (≥ 3 %) spojenými se snížením dávky byly zvýšené transaminázy (4%) a neutropenie (3%).

Odkaz: 1. Souhrn údajů o přípravku XALKORI® srpen 2016.

Informace pro předepisování

XALKORI® 200mg, 250 mg tvrdá tobolka

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

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,

e-mail: farmakovigilance@sukl.cz.

Složení - léčivá látka: Crizotinibum 200 mg nebo 250 mg v jedné tobolce a další pomocné látky. **Indikace:** K léčbě dospělých pacientů v první linii nebo již dříve léčených pro pokročilý nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC) pozitivní na kinázu anaplastického lymfomu (ALK), a dále k léčbě dospělých pacientů s ROS1-pozitivním pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC). **Dávkování a způsob podávání:** Nezbytná je přesná a ověřená analýza ALK a ROS-1. Doporučená dávka 250 mg 2x denně, na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti lze dávku snížit na 200 mg 2x denně nebo na 250 mg 1x denně. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivo nebo pomocné látky, závažná porucha funkce jater. **Zvláštní upozornění:** Hlášena hepatotoxicita, intersticiální plicní onemocnění/pneumonitida, srdeční selhání, prodloužení QT intervalu, bradykardie, neutropenie a leukopenie, perforace gastrointestinálního traktu, porucha funkce ledvin, účinky na zrak. **Interakce:** se silnými inhibitory/induktory CYP3A a substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem, s přípravky zvyšujícími pH v žaludku (nižší rozpustnost a snížení expozice crizotinibu), dále s léčivy, která jsou metabolizována CYP2B6. Crizotinib může indukovat pregnanový X receptor (PXR) a CAR regulované enzymy, možné interakce se substráty P-glykoproteinu. Crizotinib je slabý inhibitor UGT1A1 a UGT2B7, a inhibitor OCT1 a OCT2. Nutnost zvážit současné podávání léků prodlužujících QT interval. **Těhotenství a kojení:** Studie neprováděny, možné riziko pro plod, nedoporučeno. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Dbát zvýšené opatrnosti (příznaky bradykardie, poruchy vidění nebo příznaky únavy). **Nežádoucí účinky:** Nejčastější: poruchy zraku, průjem, nauzea zvracení, zácpa, zvýšení transamináz, otoky a únava. Závažné: hepatotoxicita, ILD/pneumonitida, neutropenie a prodloužení QT intervalu. **Předávkování:** neexistuje antidotum. **Uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky. **Balení:** 10 tvrdých tobolek v PVC blistru s folií, krabička obsahuje 60 tvrdých tobolek, 60 tvrdých tobolek v HDPE lahvičce. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Pfizer Ltd, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/12/793/001-004. **Datum poslední revize textu:** 11.11.2016. **Výdej léčivého přípravku** je vázán na lékařský předpis. **Přípravek je hrazen** z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Přípravek není hrazen** z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikaci léčba dospělých pacientů v první linii pro pokročilý nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC) pozitivní na kinázu anaplastického lymfomu (ALK) a v indikaci léčba dospělých pacientů s ROS1-pozitivním pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC). Před předepsáním se, prosím, seznamte s úplnou informací o přípravku

XLK-2016.02.003