



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

# 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 dospělých pacientů s:

- nově diagnostikovanou chronickou myeloidní leukemií s přítomností Philadelphského chromozomu (Ph chromozom) v chronické fázi.
- chronickou (CP) a akcelerovanou (AP) fází CML s přítomností Philadelphského chromozomu, kteří jsou rezistentní nebo nesnášeli předcházející léčbu zahrnující imatinib. Data o účinnosti u pacientů s CML v blastické krizi nejsou k dispozici.

## 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 studie.
  - Tasigna prokázala statisticky významné snížení rizika progresu do akcelerované fáze (AP) nebo blastické krize (BC) oproti imatinibu ve sledovaném období 36 měsíců (0,7 % vs. 4,8 %,  $p < 0,0059$ ).
  - Tasigna dosáhla u významně vyššího počtu pacientů MMR v porovnání s imatinibem ve sledovaném období 36 měsíců (59 % vs. 39 %,  $p < 0,0001$ ).
- **u pacientů s Ph+ CML-CP na imatinib rezistentních nebo imatinib netolerujících:**
  - Primárním cílem studie bylo dosažení velké cytogenetické odpovědi (MCyR) u pacientů s CML-CP, 51 % pacientů dosáhlo MCyR.
  - Tasigna prodlužuje chronickou fázi, celkové přežití (OS) dosahuje 87 % ve sledovaném období 24 měsíců.
  - Pomocí Tasigny lze dosáhnout hlubokých a trvajících odpovědí – kompletní cytogenetická odpověď (CCyR) byla dosažena u 37 % pacientů během 24 měsíců a u 85 % z nich CCyR přetrvává i ve 24 měsících.
  - Progrese do AP nebo BC pozorována v 1,3 % případů.

# Jak dávkovat přípravek Tassigna

## Dávkování a způsob podání

### ■ Doporučená dávka přípravku Tassigna v indikaci Ph+ CML je:

- 300 mg (2× 150 mg tobolka) dvakrát denně u nově diagnostikovaných pacientů s CML v chronické fázi.
- 400 mg (2× 200 mg tobolka) dvakrát denně u pacientů s chronickou nebo akcelerovanou fází CML, kteří jsou rezistentní nebo nesnášeli předcházející léčbu.

### ■ Tassigna je dostupná v síle 150 mg a 200 mg.

### ■ Tassigna by měla být podávána dvakrát denně přibližně po 12 hodinách. Tobolky musí být spolknuty celé spolu s vodou.

- příklad: 2 tobolky ráno a 2 tobolky večer.

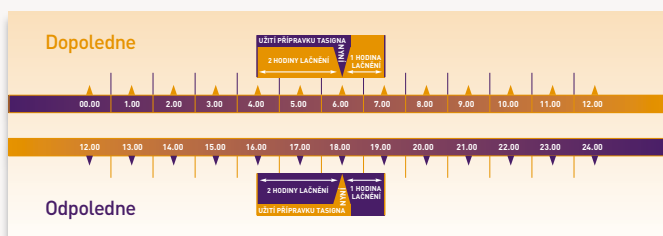
### ■ Tassigna nesmí být užívána spolu s jídlem.



- Pacient by 2 hodiny před užitím dávky 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.

- Pacientům, 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 použita jiná potrava než jablečná šťáva.



### ■ 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 Tassigna.

### ■ Po celou dobu užívání přípravku Tassigna je třeba vyhnout se grapefruitové šťávě,

a jiným potravinám, o kterých je známo, že inhibují CYP3A4.



# 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 – leukemií.

## Úprava dávkování při neutropenii a trombocytopenii

<b>Nově diagnostikovaná CML v chronické fázi s dávkou 300 mg dvakrát denně</b>  <b>nebo</b> <b>imatinib-rezistentní nebo intolerantní CML v chronické fázi s dávkou 400 mg dvakrát denně</b>	<b>ANC* &lt; 1,0×10<sup>9</sup>/l a/nebo počet destiček &lt; 50×10<sup>9</sup>/l</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Léčba přípravkem Tasigna musí být přerušena a musí být monitorován krevní obraz.</li><li>2. Léčba musí být obnovena stejnou dávkou, pokud je do 2 týdnů ANC &gt; 1,0×10<sup>9</sup>/l a/nebo počet destiček &gt; 50×10<sup>9</sup>/l.</li><li>3. Jestliže počet krevních elementů zůstává nízký, může být třeba snížit dávku na 400 mg jednou denně.</li></ol>
<b>Imatinib-rezistentní nebo intolerantní CML v akcelerované fázi s dávkou 400 mg dvakrát denně</b>	<b>ANC* &lt; 0,5×10<sup>9</sup>/l a/nebo počet destiček &lt; 10×10<sup>9</sup>/l</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Léčba přípravkem Tasigna musí být přerušena a musí být monitorován krevní obraz.</li><li>2. Léčba musí být obnovena stejnou dávkou, pokud je do 2 týdnů ANC &gt; 1,0×10<sup>9</sup>/l a/nebo počet destiček &gt; 20×10<sup>9</sup>/l.</li><li>3. Jestliže počet krevních elementů zůstává nízký, může být třeba snížit dávku na 400 mg jednou denně.</li></ol>

\*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 CML v chronické fázi nebo na 400 mg dvakrát denně u pacientů s imatinib-rezistentní nebo intolerantní CML v chronické fázi nebo akcelerované fázi.
- Zvýšená hladina sérové lipázy: Při zvýšení 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.
- Zvýšení bilirubinu a jaterních transamináz: Při zvýšení bilirubinu a jaterních transamináz na stupeň 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 upozornění<sup>1</sup>

**Přípravek Tasigna je primárně metabolizován prostřednictvím CYP3A4. 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 (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 přerušování léčby přípravkem Tasigna není možné, je třeba pacienta pečlivě sledovat z hlediska prodloužení QT intervalu.
- Potravin, 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 měla být užívána antiarytmika a jiné látky, které mohou prodlužovat QT interval s opatrností**

- Spolu s přípravkem Tasigna by měla 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 a moxifloxacinu) s opatrností.
- V případě, že je léčba těmito látkami nezbytná, doporučuje se, pokud je to možné, léčbu přípravkem Tasigna přerušit. Jestliže přechodné přerušování 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, 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.
- Potravin, o kterých je známo, že inhibují CYP3A4, jako např. grapefruitová šťáva, 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. Pokud je zvýšení sérové lipázy spojeno s břišními příznaky, mělo by být podávání přípravku přerušeno a měla by být provedena příslušná vyšetření za účelem vyloučení pankreatitidy.

### **Laktóza**

- Tobolky Tasigna obsahují laktózu. Pacientům se vzácnými dědičnými poruchami typu intolerance galaktózy, nedostatkem laktázy či malabsorpcí glukózy či galaktózy není přípravek Tasigna doporučován.

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

- abnormalitám v hladinách elektrolytů jako např. hypokalemii nebo hypomagnesemii,
- abnormalitám v hladinách lipázy, bilirubinu a jaterních transamináz v krvi, tyto hladiny by měly být vyšetřovány jednou měsíčně nebo dle klinické potřeby,
- abnormalitám počtu krvinek a krevních destiček, kompletní vyšetření krevního obrazu by mělo být prováděno v prvních 2 měsících léčby každé dva týdny a dále pak jednou měsíčně, nebo podle klinické indikace, prodloužení QT intervalu – doporučuje se provést vyšetření EKG před zahájením užívání přípravku Tasigna a dále dle klinické potřeby. Na základě těchto výsledků může být nezbytné dočasné přerušování léčby a/nebo úprava dávkování.

### **Další důležité informace**

- Zadržování tekutin, srdeční selhání a plicní edém byly u pacientů užívajících přípravek Tasigna dosud hlášeny s méně častou frekvencí (tj. u 1 až 10 pacientů z 1000).

### **Totální gastrektomie**

- Biologická dostupnost přípravku Tasigna může být u pacientů s totální gastrektomií omezená. Mělo by být zvaženo častější sledování těchto pacientů.

### **Syndrom nádorového rozpadu**

- Byly hlášeny případy syndromu nádorového rozpadu u pacientů užívajících přípravek Tasigna. Před započatím léčby přípravkem Tasigna je doporučena úprava klinicky významné dehydratace a léčba vysokých hladin kyseliny močové z důvodu možného výskytu syndromu nádorového rozpadu (TLS).

# Tasigna a specifické skupiny pacientů

## 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 akcelерованé 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

- 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.

## Těhotenství

- 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 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 CML v chronické a akcelерованé 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 epizody torsade de pointes.

- V klinické studii fáze III u **nově diagnostikovaných** pacientů s CML v chronické fázi nebyly hlášeny žádné případy náhlých úmrtí u pacientů užívajících přípravek Tasigna.
- Méně časté případy (0,1 až 1 %) náhlých úmrtí byly hlášeny u pacientů s **imatinib-rezistentní nebo intolerantní** 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 komorbidity léčené doprovodnými léčivými přípravky. Poruchy komorové repolarizace mohly být přispívajícími faktory.

## Zvládání rizika prodloužení QT intervalu

- **Přípravek Tasigna by měl být užíván opatrně u pacientů s prodlouženým QTc intervalem, nebo u kterých je významné riziko vzniku prodloužení QTc intervalu.**
- Přípravek Tasigna by neměl být podáván pacientům s rizikem arytmie, především torsade de pointes.
- Doporučuje se pečlivé monitorování účinku na QTc interval a provedení výchozího EKG před zahájením léčby přípravkem Tasigna a dále dle klinické potřeby.
- **Hypokalemie nebo hypomagnesemie musí být upraveny před podáním přípravku Tasigna a měly by být pravidelně sledovány během léčby.**
- Přípravek Tasigna by měl být užíván opatrně u pacientů užívajících léčivé přípravky prodlužující QT interval a pacientů užívajících silné inhibitory CYP3A4 – viz. odstavec „Důležitá upozornění“.
- Přípravek Tasigna by měl být užíván opatrně u pacientů užívajících léčivé přípravky prodlužující QT interval a pacientů užívajících silné inhibitory CYP3A4 – viz. odstavec „Důležitá upozornění“.
- Pacient, užívající přípravek Tasigna, by neměl jíst 2 hodiny před užitím a alespoň jednu hodinu po užití dávky.
- 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 bradykardií.
- 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](http://www.tasigna.com).**

**Literatura:** SPC Tasigna 6/2012



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



TAS-028/11/2012