



Samantekt á lykilatriðum ráðlegginga um öryggi Tasigna[®] (nilotinib)

Inngangur

Tilgangur fræðsluefnisins er að veita heilbrigðisstarfsmönnum sem ávísa Tasigna (nilotinib) upplýsingar um alvarlegar aukaverkanir sem geta komið fram við meðferð með Tasigna og veita upplýsingar um hvernig fyrirfram er hægt að koma í veg fyrir þær og/eða draga úr þeim tilvikum. Um er að ræða uppfært fræðsluefni m.a. vegna nýrrar ábendingar, en lyfið er nú einnig ætlað til meðferðar fyrir börn.

Tasigna er ætlað til

- meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum og börnum með nýgreint Fíladelfíulitnings jákvætt langvarandi kyrningahvítblæði (chronic myeloid leukaemia [CML]) í stöðugum fasa (chronic).
- meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með Fíladelfíulitnings jákvætt CML í stöðugum fasa (chronic) eða hröðunarfasa (accelerated) sem hafa verið ónæmir fyrir eða hafa haft óþol fyrir fyrri meðferð, þar með talið imatinibi.
- meðferðar hjá börnum með Fíladelfíulitnings jákvætt CML í stöðugum fasa sem hafa verið ónæm eða hafa haft óþol fyrir fyrri meðferð, þar með talið imatinibi.

Ráðlagður skammtur af Tasigna fyrir sjúklinga með Fíladelfíulitnings jákvætt CML er:

- 300 mg tvisvar sinnum á sólarhring fyrir nýgreinda fullorðna sjúklinga í stöðugum fasa.
- 400 mg tvisvar sinnum á sólarhring fyrir fullorðna sjúklinga í stöðugum fasa eða hröðunarfasa sem hafa verið ónæmir fyrir eða hafa haft óþol fyrir fyrri meðferð með imatinibi.
- 230 mg/m² tvisvar sinnum á dag, nálgað að næstliggjandi 50 mg skammti (að hámarks stökum 400 mg skammti) hjá nýgreindum börnum í stöðugum fasa eða sem hafa áður reynst ónæm fyrir eða ekki þolað TKI [sjá töflu 1].

Tafla 1: Skammtaáætlun Tasigna 230 mg/m² tvisvar sinnum á sólarhring hjá börnum

Líkamsyfirborð (BSA)	Skammtur í mg (tvisvar sinnum á sólarhring)
Allt að 0,32 m ²	50 mg
0,33 – 0,54 m ²	100 mg
0,55 – 0,76 m ²	150 mg
0,77 – 0,97 m ²	200 mg
0,98 – 1,19 m ²	250 mg
1,20 – 1,41 m ²	300 mg
1,42 – 1,63 m ²	350 mg
≥1,64 m ²	400 mg

Lenging QT bilsins

- Tassigna getur lengt QT bilið hjá fullorðnum og börnum.
- Lenging QT bilsins getur átt sér stað þegar Tassigna er tekið á óviðeigandi hátt samhliða fæðu og/eða öflugum CYP3A4 hemlum og/eða lyfjum sem þekkt er að hafa tilhneigingu til að lengja QT bilið. Of lág blóðþéttni kalíums og magnesíums getur einnig lengt QT bilið frekar.
- Forðast skal samhliðagjöf með fæðu og samhliðanotkun öflugra CYP3A4 hemla og/eða forðast lyf sem þekkt er að hugsanlega geti lengt QT bilið.
- Fylgjast skal reglulega með blóðkalíumlækkun og blóðmagnesíumlækkun og leiðrétt skort áður en meðferð með Tassigna er hafin.
- Gefa skal Tassigna af varúð hjá sjúklingum sem eru í verulegri hættu á að fá lengingu QTc bils eða með heilkenni lengingar QT bilsins, hafa ómeðhöndlaða eða alvarlega hjartasjúkdóma, svo sem nýlegt hjartadrep, hjartabilun, óstöðuga hjartaöng eða klínískt mikilvægan hægslátt, eða taka lyf við hjartsláttaróreglu (meðtalið en ekki einskorðað við; amiodaron, disopyramid, procainamid, quinidin og sotalol) eða önnur lyf sem leiða til lengingar QT bilsins (meðtalið en ekki einskorðað við; chloroquin, halofantrin, clarithromycin, haloperidol, methadon og moxifloxacin).

Hjarta- og æðasjúkdómar

- Meta skal ástand hjarta og æðakerfis sjúklinga og fylgjast með og meðhöndla áhættuþætti á virkan hátt samkvæmt gildandi leiðbeiningum meðan á meðferð með Tassigna stendur.
- Ráðleggið sjúklingum að leita læknaaðstoðar án tafar ef þeir finna fyrir bráðaeinkennum hjarta- og æðasjúkdóma.

Vanmeðhöndlaðir eða alvarlegir hjartasjúkdómar/hjartabilun

- Ráðlagt er að taka hjartalínurit áður en meðferð er hafin með Tassigna og það endurtekið eftir klínískri þörf.
- Nota skal Tassigna af varúð hjá sjúklingum með áhættuþætti hjarta-/kransæðasjúkdóma og/eða með sögu um vanmeðhöndlaðan eða alvarlegan hjartasjúkdóm. Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til einkenna sem samsvara skertri starfsemi hjarta og veita meðferð við hæfi.

Vökvasöfnun

- Rannsaka skal vandlega óvænta, hraða þyngdaraukningu. Mögulegt er að einkenni alvarlegrar vökvasöfnunar (svo sem hjartabilun eða lungnabjúgur) komi fram við meðferð með Tassigna, meta skal orsökina og meðhöndla sjúklingana í samræmi við hana.

Eiturverkun á lifur

- Mjög algengt er að tilkynnt hafi verið um hækkun á bilirúbini og lifrartransamínasa hjá börnum og fullorðnum sjúklingum.
- Fylgjast skal mánaðarlega með magni lifrartransamínasa og bilirúbíns eða eins og klínísk þörf krefur.

Skert lifrarstarfsemi

- Skert lifrarstarfsemi hefur miðlungsmikil áhrif á lyfjahlöndur Tasigna. Því skal nota lyfið af varúð hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Brisbólga

- Hækkun lípasa og amýlasa hefur komið fram hjá sjúklingum sem taka Tasigna. Mælt er með því að varúðar sé gætt hjá sjúklingum sem hafa fyrri sögu um brisbólgu.

Aukið blóðsykursmagn

- Greint hefur verið frá auknu blóðsykursmagn í tengslum við meðferð með Tasigna.

Hækkun á kólesteróli í blóði

- Greint hefur verið frá hækkun á kólesteróli í blóði hjá sjúklingum sem fá meðferð með Tasigna.

Milliverkanir við fæðu

- Lenging QT bilsins getur komið fram þegar nilotinib er tekið með fæðu. Því má **EKKI** taka Tasigna með fæðu [sjá Lenging QT bilsins].
- Ráðleggja skal sjúklingum að forðast fæðu í 2 klst. fyrir og að minnsta kosti í 1 klst. eftir töku Tasigna.
- Forðast skal greipaldinsafa eða aðra fæðu sem vitað er að hamli CYP3A4 meðan á meðferð með Tasigna stendur.

Lyfjamilliverkanir við öflugra CYP3A4 hemla

- Tasigna umbrotnar fyrir tilstilli CYP3A4 og samhliðanotkun öflugra CYP3A4 hemla (meðtalið en ekki einskorðað við; ketoconazol, itraconazol, voriconazol, clarithromycin, telithromycin og ritonavir) getur aukið þéttni Tasigna í sermi.
- Ef meðferð með einhverjum þeirra lyfja er nauðsynleg skal gera hlé á meðferð með Tasigna, ef það er mögulegt. Ef tímabundið hlé á meðferð með Tasigna er ekki mögulegt skal fylgjast náið með sjúklingnum með tilliti til lengingar QT bilsins [sjá Lenging QT bilsins].
- Forðast skal fæðu sem vitað er að hamli CYP3A4, svo sem greipaldin og greipaldinafurðir, þar sem hún getur einnig aukið þéttni Tasigna í sermi.

Lyfjamilliverkanir við öfluga CYP3A4 hvata

- Tassigna umbrotnar fyrir tilstilli CYP3A4 og samhliðanotkun lyfja sem eru öflugir CYP3A4 hvatar getur minnkað þéttni Tassigna í sermi.
- Fyrir sjúklinga sem eru með ábendingu fyrir lyfjum sem hvata CYP3A4 virkni (t.d. phenytoin, rifampicin, carbamazepin, phenobarbital og jóhannesarjurt (St. John's Wort)) á að íhuga önnur lyf sem hafa minni ensímvirkjandi áhrif.

Milliverkanir við næm CYP3A4 hvarfefni

- Fylgjast skal með sjúklingum og aðlaga skammta eftir þörfum vegna lyfja sem eru CYP3A4 hvarfefni og hafa þröngt lækningabil (t.d. alfentanil, cyclosporin, dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, quinidin, sirolimus og tacrolimus) þegar þau eru notuð samhliða Tassigna.

Eiturverkun á æxlun/þungun

- Ekki má nota Tassigna á meðgöngu. Ef lyfið er gefið á meðgöngu skal upplýsa sjúklinginn um hugsanlega áhættu fyrir fóstrið.
- Ráðleggja skal konum á barneignaraldri að nota öfluga getnaðarvörn meðan á meðferð með Tassigna stendur og í allt að 2 vikur eftir að meðferð lýkur.

Sérstakt eftirlit með sjúklingum með Fíladelfíulitnings jákvætt CML í stöðugum fasa (Ph+ CML-CP) sem hafa náð viðvarandi djúpstæðri sameindasvörun

Þegar til greina kemur að hætta meðferð

- Þegar meðferð með Tassigna er hætt skal það gert af lækni sem hefur reynslu í meðferð sjúklinga með langvarandi kyrningahvítblæði. Íhuga má að stöðva meðferð hjá til þess hæfum sjúklingum sem staðfest er að tjá dæmigerðu BCR-ABL umritanirnar, e13a2/b2a2 eða e14a2/b3a2. Sjúklingar verða að hafa dæmigerðar BCR-ABL umritanir til að hægt sé að mæla magn BCR-ABL, meta magn sameindasvörunar og ákvarða hugsanlegt tap á sameindafræðilegu sjúkdómshléi eftir að meðferð með Tassigna hefur verið hætt.

Eftirfylgni með sjúklingum sem hafa hætt meðferð

- Nauðsynlegt er að hafa títt eftirlit með magni BCR-ABL umritana hjá sjúklingum sem eru hæfir til að hætta meðferð með meginlegum greiningarprófum sem gilduð eru til að mæla magn sameindasvörunar með næmni upp á að minnsta kosti MR4.5. Meta verður magn BCR-ABL umritana áður en og á meðan meðferð er hætt.

Meðferð hætt hjá sjúklingum með Fíladelfíulitnings jákvætt CML í stöðugum fasa (Ph+ CML-CP) sem náð hafa viðvarandi djúpstæðri sameindasvörun

- Eftir að meðferð með Tasigna er hætt með því markmiði að leitast eftir sjúkdómshléi án meðferðar (treatment-free remission, TFR) geta sjúklingar fundið oftár fyrir einkennum frá stoðkerfi en áður en meðferð var hætt, t.d. vöðvaverkjum, verkjum í útlimum, liðverkjum, beinverkjum, verkjum í hrygg eða verkjum frá stoðkerfi.

Börn og unglingar

- Engin reynsla er af notkun Tasigna hjá börnum yngri en 2 ára eða hjá börnum með Fíladelfíulitnings jákvætt CML í hröðunarfasa eða bráðafasa. Langtímaáhrif af langri meðferð með Tasigna hjá börnum eru ekki þekkt.

Sjá nánari upplýsingar í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Tasigna, www.serlyfjaskra.is

Heimildir

1. TASIGNA® (nilotinib) Core Data Sheet. Basel, Switzerland: Novartis Pharma AG; version 1.8.
2. TASIGNA® (nilotinib) Samantekt á eiginleikum lyfs. Basel, Switzerland: Novartis Pharma AG; september 2017.