

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 prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V*.

XALKORI® (Crizotinibum) Doporučení k léčbě

Je třeba, aby si lékaři předepisující přípravek XALKORI®:

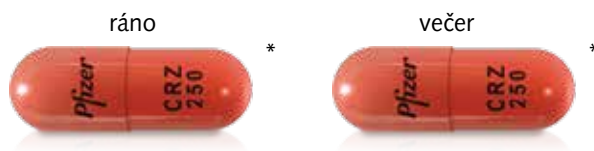
- přečetli tato Doporučení k léčbě a Souhrn údajů o přípravku XALKORI®
- přečetli Brožuru pro pacienty a Identifikační kartičku pro pacienty a aby jejich roli a použití vysvětlili pacientům, kteří užívají přípravek XALKORI®. Při každém předepsání musí být pacientovi poskytnuta Brožura pro pacienty a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

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

Datum přípravy: Září 2014

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

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



Standardní dávka 500 mg/den¹

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

Nežádoucí účinky hlášené u přípravku XALKORI®

Níže uvedená data reflektují vystavení vlivu přípravku XALKORI® u 172 pacientů s ALK-positivním pokročilým NSCLC, kteří se zúčastnili klinického hodnocení PROFILE 1007.

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 (27 %) Anemie ^b (17 %)	Leukopenie (9 %)	
Poruchy metabolismu a výživy	Snížená chuť k jídlu (27 %)	Hypofosfatemie (3 %)	
Poruchy nervového systému	Neuropatie ^c (19 %) Dysgeusie (26 %)		
Poruchy oka	Poruchy zraku ^e (60 %)		
Srdeční poruchy	Závratě ^d (22 %)	Prodloužení QT na EKG (5 %) Bradykardie ^f (5 %)	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Intersticiální plicní onemocnění ^g (4 %)	
Gastrointestinální poruchy	Průjem (60 %) Zvracení (47 %) Nauzea (55 %) Zácpa (42 %)	Dyspepsie (8 %)	Gastrointestinální perforace (1 %)
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšení transamináz ^h (38 %)	Zvýšení hladiny alkalické fosfatázy v krvi (8 %)	Selhání jater (1 %)
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka (9 %)	
Poruchy ledvin a močových cest		Ledvinová cysta ⁱ (4 %)	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Otoky ^j (31 %) Únava (27 %)		

Zahrnuje případy hlášené v rámci sdružených termínů:

- Neutropenie (febrilní neutropenie, neutropenie, snížený počet neutrofilů)
- Anemie (anemie, snížený hemoglobin)
- Neuropatie (dysestezie, porucha chůze, hypoestezie, svalová slabost, neuralgie, periferní neuropatie, parestézie, periferní sensorická neuropatie, polyneuropatie, pálení kůže)
- Závrať (porucha rovnováhy, závrať, posturální závrať)
- Poruchy vidění (dvojitě vidění, fotofobie, fotopsie, rozmazané vidění, snížená zraková ostrost, poruchy zraku, sklivcové vložky)
- Bradykardie (bradykardie, sinusová bradykardie)
- Intersticiální plicní onemocnění (syndrom akutní respirační tísně, intersticiální plicní onemocnění, pneumonitida)
- Zvýšené transaminázy (zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení aspartátaminotransferázy, zvýšení gama-glutamyltransferázy, abnormální jaterní funkce, zvýšené transaminázy)
- Ledvinová cysta (ledvinová cysta)
- Otoky (edém tváře, generalizovaný edém, lokální zduření, lokální edém, otoky, periferní edém, periorbitální edém)

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.olecich.cz/hlaseni-pro-sukl/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 Pfizer:

CZE.AEReporting@pfizer.com

Telefon: 283 004 111

Fax: 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 pacientů s ALK-pozitivním pokročilým NSCLC jsou hepatotoxicita, intersticiální plicní onemocnění ILD/pneumonitida, neutropenie a prodloužení QT intervalu.
- Nejčastějšími nežádoucími účinky (≥ 25 %) u pacientů s ALK-pozitivním NSCLC jsou poruchy zraku, nauzea, průjem, zvracení, zácpa, otoky, zvýšené transaminázy a únava.

Zvládání nežádoucích účinků přípravku XALKORI®

Hepatotoxicita

- Lékem indukovaná hepatotoxicita s fatálním průběhem se objevila u méně než 1% pacientů užívajících přípravek XALKORI® v klinických studiích¹
- Současná zvýšení ALT >3x ULN a celkový bilirubin >2x ULN bez zvýšení alkalické fosfatázy byla pozorována u méně než 1% pacientů v klinických studiích.
- Zvýšení ALT na stupeň 3 nebo 4 byla pozorována u 17 % pacientů ve studii PROFILE 1007, 7% pacientů ve studii PROFILE 1001 a u 8% pacientů ve studii PROFILE 1005. Zvýšení na stupeň 3 a 4 byla obecně reversibilní po přerušení léčby. U 2 pacientů ze studie PROFILE 1007 (1 %), u 1 pacienta ze studie PROFILE 1001 (< 1 %) a u 6 pacientů ze studie PROFILE 1005 (< 1 %) bylo nutné trvalé vysazení léčby.
- Zvýšení transamináz se obvykle objevilo během prvních 2 měsíců po zahájení 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.

Zvládání nežádoucích účinků přípravku XALKORI®

ÚPRAVA DÁVKY PŘI ZJIŠTĚNÍ ZVÝŠENÝCH TRANSAMINÁZ¹

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 a/nebo smrtelné intersticiální plicní onemocnění (ILD) / pneumonitida. Napříč klinickými studiemi (PROFILE 1007, PROFILE 1001 a PROFILE 1005, n=1255) mělo 33 (2,6 %) pacientů léčených krizotinibem některý stupeňILD, včetně 13 (1 %) pacientů se stupněm 3 nebo 4 a 6 (0,5 %) pacientů, u nichžILD vedlo k úmrtí. Tyto případy se obecně vyskytly do 2 měsíců od zahájení léčby. Další potenciální příčinyILD/pneumonitidy by měly být vyloučeny.
- Pacienti s plicními příznaky ukazujícími naILD/pneumonitidu by měli být sledováni. Při podezření naILD/pneumonitidu je nutné léčbu pozastavit. Lékem indukovanéILD/pneumonitida je třeba zvážit při diferenciální diagnostice u pacientů s onemocněními podobajícími seILD, například: pneumonitidou, radiační pneumonitidou, hypersenzitivní pneumonitidou,

Zvládání nežádoucích účinků přípravku XALKORI®

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 bronchiektáziami.

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

ÚPRAVA DÁVKY PŘI ZJIŠTĚNÍ PNEUMONITIDY¹

Jakýkoliv stupeň intersticiálního plicního onemocnění/pneumonitidy *

- Pozastavit v případě podezřeníILD/pneumonitidu a trvale vysadit, je-li diagnostikovánaILD/ 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.

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.
- QTcF \geq 500 ms byl zaznamenán u 5 (3,4 %) pacientů ve studii PROFILE 1007 a u 10 (1,1 %) pacientů ve studii PROFILE 1005. Maximální zvýšení oproti výchozí hodnotě u QTcF \geq 60 ms bylo pozorováno u 9 (6,3 %) pacientů ve studii PROFILE 1007 a u 38 (4,3 %) pacientů ve studii PROFILE 1005. Ve studii PROFILE 1007 bylo prodloužení QT na EKG stupně 3 a 4 z jakýchkoli příčin hlášeno u 6 (3,5 %) pacientů

ÚPRAVA DÁVKY PŘI ZJIŠTĚNÍ PRODLOUŽENÍ QTc INTERVALU¹

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 \geq 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 nejbližší 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 kardiologem¹.

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

Zvládání nežádoucích účinků přípravku XALKORI®

Bradykardie

Bradykardie, která se z jakýchkoli příčin vyskytla během léčby, byla v klinických studiích hlášena u 5 až 10 % 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 BRADYKARDIE¹

<p>Stupeň 2,3 bradykardie*</p> <p>Symptomatická, může být závažná nebo ze zdravotního hlediska významná, indikovaná lékařská intervence</p>	<ul style="list-style-type: none">➤ 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.
<p>Stupeň 4 bradykardie * ‡</p> <p>Život ohrožující následky, indikovaná naléhavá intervence</p>	<ul style="list-style-type: none">➤ 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.

Zvládání nežádoucích účinků přípravku XALKORI®

Účinky na zrak

- Poruchy zraku, které se z jakýchkoli příčin vyskytly během léčby, nejčastěji poruchy zraku, fotopsie, rozmazané vidění a sklivcové vločky, byly zaznamenány u 103 (60 %) pacientů ve studii PROFILE 1007, u 99 (66 %) pacientů ve studii PROFILE 1001 a u 513 (55 %) pacientů ve studii PROFILE 1005. Tyto případy byly hlášeny jako mírné (96 %), středně závažné (3 %) a závažné (< 1 %) s průměrnou dobou nástupu 5 dnů ve studii PROFILE 1007, 15 dnů ve studii PROFILE 1001 a 7 dnů ve studii PROFILE 1005. U žádného pacienta ze studie PROFILE 1007 nebyla dočasně přerušena léčba, léčba byla dočasně přerušena u 1 pacienta ze studie PROFILE 1001 a u 4 pacientů ze studie PROFILE 1005.
- U jednoho pacienta ze studie PROFILE 1007 a u 1 pacienta ze studie PROFILE 1005 byla snížena dávka z důvodu poruchy zraku. Trvalé ukončení léčby krizotinibem v důsledku poruchy zraku nebylo nutné u žádných pacientů ve studiích PROFILE 1007, PROFILE 1001 a PROFILE 1005.

Pokud poruchy zraku přetrvávají nebo se zhorší jejich závažnost, je nutné zvážit oftalmologické vyšetření (např. vyšetření ostrosti zraku, fundoskopii a vyšetření štěrbinovou lampou).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.

Zvládání nežádoucích účinků přípravku XALKORI®

Gastrointestinální účinky

- Nauzea, průjem, zvracení a zácpa byly nejčastěji uváděnými gastrointestinálními příhodami. Mediány doby do nástupu nauzey a zvracení byly 2 až 3 dny. Většina těchto příhod byla mírná až středně závažná a četnost jejich výskytu klesla po 3 až 4 týdnech. Podpůrná léčba by měla zahrnovat podávání antiemetik.
- Průjem a zácpa byly primárně mírné až středně závažné. Podpůrná léčba u průjmu a zácpy by měla zahrnovat podávání standardních léků proti průjmům, resp. projímadel.
- Byly hlášeny méně časté případy gastrointestinální perforace. V rámci užívání přípravku XALKORI® po jeho uvedení na trh byly hlášeny fatální případy gastrointestinální perforace.

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.

Zvládání nežádoucích účinků přípravku XALKORI®

Účinky na nervový systém

- Neuropatie, která se z jakýchkoli příčin vyskytla během léčby, byla zaznamenána u 33 (19 %) pacientů ve studii PROFILE 1007, u 36 (24 %) pacientů ve studii PROFILE 1001 a u 178 (19 %) pacientů ve studii PROFILE 1005, byla primárně 1. stupně závažnosti.
- V těchto studiích byly také velmi často uváděny poruchy chuti, které byly primárně 1. stupně závažnosti.

Ledvinové cysty

- Komplexní ledvinové cysty, které se z jakýchkoli příčin vyskytly během léčby, byly zaznamenány u 7 (4 %) pacientů ve studii PROFILE 1007, u 1 (< 1 %) pacienta ve studii PROFILE 1001 a u 12 (1 %) pacientů ve studii PROFILE 1005.
- 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.

Zvládání nežádoucích účinků přípravku XALKORI®

Neutropenie a leukopenie

- V klinických studiích PROFILE 1007, PROFILE 1001 a PROFILE, 1005 byla velmi často (6 % – 13 %) hlášena neutropenie stupně 3 nebo 4. Často (2 %) byla hlášena leukopenie stupně 3 nebo 4. U méně než 1 % pacientů byla zaznamenána febrilní neutropenie.
- Ve studii PROFILE 1007 byla pozorována snížení leukocytů a neutrofilů na stupeň 3 nebo 4 s frekvencí 5 %, resp. 13 %.¹
- V obou studiích PROFILE 1001 a PROFILE 1005 byla pozorována snížení leukocytů a neutrofilů na stupeň 3 nebo 4 s frekvencí <3% resp. 8%.

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^{††}

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

Podávání přípravku XALKORI® pacientům se závažnou poruchou funkce ledvin

Plazmatické koncentrace přípravku XALKORI® mohou být u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (CLcr <30 ml/min) zvýšeny.¹

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 léčby¹

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 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 šťávy¹

Látky, které mohou snižovat plazmatické koncentrace přípravku XALKORI®

- Současné podávání přípravku XALKORI® se silnými induktory CYP3A může snižovat plazmatické koncentrace přípravku XALKORI®¹

Je třeba se vyhnout současnému podávání se silnými induktory CYP3A, včetně, ovšem nikoliv pouze, karbamazepinu, fenobarbitalu, fenytoinu, rifabutinu, rifampicinu a třezalky tečkované¹

CYP3A = cytochrome P4503A.

Současné podávání přípravku XALKORI® s jinými léčivými přípravky

Látky, jejichž plazmatické koncentrace mohou být ovlivněny přípravkem XALKORI®

- Přípravek XALKORI® je středně silný inhibitor CYP3A¹

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. 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 změněna.

Současné podávání přípravku XALKORI® s jinými léčivými přípravky

- Přípravek XALKORI® může být inhibítozem 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 inhibítozem 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 inhibítozem 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.

Doporučení pro úpravu dávky

- Na základě individuální 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 přípravku¹

DOPORUČENÉ DÁVKOVÁNÍ¹



Standardní dávka: 500 mg/den¹



Je-li snížení dávky nezbytné: 400 mg/den¹



Je-li nezbytné další snížení dávky: 250 mg/den¹

Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti může být nezbytné snížení dávky.¹

*Tobolky nejsou uvedeny ve skutečné velikosti..

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

Nejčastějšími nežádoucími účinky, které vedly k přerušení dávkování ve studii PROFILE 1007 byly neutropenie (8 %), zvýšené transaminázy (8%), nauzea (5%) a zvracení (3%). Nejčastějšími nežádoucími účinky, které vedly ke snížení dávky, byly zvýšené transaminázy (8%), prodloužení QT na EKG (3%) a neutropenie (2%).

Nežádoucí příhody ve studii PROFILE 1007, které zkoušející vyhodnotili jako související s léčbou a které byly důvodem pro trvalé vysazení léčby, se vyskytly u 11 (6 %) pacientů léčených přípravkem XALKORI®. Nejčastějšími nežádoucími účinky, které vedly k trvalému vysazení léčby, byly intersticiální plicní onemocnění (2 %) a zvýšené transaminázy (1 %).

BID, dvakrát denně; QD, jednou denně

Informace pro předepisování

Zkrácená informace o přípravku **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 nežádoucích účinků viz SPC bod 4.8.

Složení – léčivá látka: Crizotinibum 200mg nebo 250mg v jedné tobolce; a další pomocné látky. **Indikace:** Léčba dospělých pacientů s již dříve léčeným pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) pozitivním na kinázu anaplastického lymfomu (ALK). **Dávkování a způsob podávání:** Nezbytná přesná a ověřená analýza ALK. Doporučená dávka 250 mg 2x denně, lze snížit na 200 mg 2x denně nebo na 250 mg x denně. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivo nebo pomocné látky, závažná porucha funkce jater. **Zvláštní upozornění:** Hlášena hepatotoxicita, intersticiální plicní onemocnění/pneumonitida, prodloužení QT intervalu, bradykardie, neutropenie, leukopenie, perforace gastrointestinálního traktu, porucha funkce ledvin, účinky na zrak, možné lékové interakce se silnými inhibitory/induktory CYP3A a substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem, omezené údaje u pacientů s jiným histologickým typem než adenokarcinom.

Interakce: Se silnými inhibitory/induktory CYP3A a substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem, s přípravky, které zvyšují pH v žaludku, s léčivy, která jsou metabolizována CYP2B6, se substráty P-glykoproteinu. Crizotinib je slabý inhibitor UGT1A1 a UGT2B7, a inhibitor OCT1 a OCT2. Crizotinib může indukovat pregnanový X receptor (PXR) a CAR regulované enzymy. Opatrnost při podání s léky prodlužující QT interval. **Těhotenství a kojení:** Studie neprováděny, možné riziko pro plod, nedoporučeno. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** dbát zvýšené opatrnosti. **Nežádoucí účinky:** Nejčastější: poruchy zraku, nauzea, průjem, zvracení, zácpa, otoky, zvýšené transaminázy 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/1/12/777/001-006. **Datum poslední revize textu:** 22.8.2014. **Výdej léčivého přípravku** je vázán na lékařský předpis. **Přípravek je hrazen** z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se, prosím, seznamte s úplnou informací o přípravku.

Odkaz:

1. Souhrn údajů o přípravku XALKOR[®] srpen 2014

