

“DCI: NILOTINIBUM

Indicatie:

1. Leucemie mieloida cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia (Bcr-Abl) pozitiv (**Ph+**)

Criterii de includere:

Nilotinib este indicat pentru tratamentul :

- pacienților adulți si pediatrici cu leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia, în fază cronică, recent diagnosticată,
- leucemie mieloida cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia, în fază cronică sau accelerată, care prezintă rezistență sau intoleranță la terapie anterioară inclusiv imatinib
- pacienti pediatrici cu leucemie mieloida cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia, în fază cronică care prezintă rezistență sau intoleranță la terapie anterioară inclusiv imatinib

Criterii de excludere de la tratament:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Tratament:

A.Doze:

- **Pacientii adulti** - doza recomandată de Nilotinib este:
 - o 300 mg de două ori pe zi la pacienții recent diagnosticați cu LGC în fază cronică (tratament de primă linie),
 - o 400 mg de două ori pe zi la pacienții cu LGC în fază cronică sau accelerată, care prezintă rezistență sau intoleranță la terapie anterioară (tratament de linia a doua).
- **Pacientii pediatrici** – dozele sunt individualizate în funcție de suprafața corporală (mg/m²)

- o Doza recomandată de nilotinib este de 230 mg/m² de două ori pe zi, rotunjită la cea mai apropiată doză multiplu de 50 mg (până la o doză unică maximă de 400 mg) (vezi Tabelul 1). Pot fi combinate capsule Nilotinibum de concentrații diferite pentru a se obține doza dorită.

Tabelul 1 Schema de dozare a nilotinib 230 mg/m² de două ori pe zi

Suprafață corporală (SC)	Doza în mg (de două ori pe zi)
Până la 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

*Nu există experiență privind tratamentul pacienților copii și adolescenți cu vârsta sub 2 ani.

*Nu există date la pacienții copii și adolescenți recent diagnosticați, cu vârsta sub 10 ani, și

*există date limitate la pacienții copii și adolescenți cu vârsta sub 6 ani care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib.

- Tratamentul trebuie continuat atâta timp cât există beneficiu terapeutic pentru pacient.
- Dacă se omite o doză, pacientul nu trebuie să ia o doză suplimentară, ci trebuie să ia doza uzuală următoare prescrisă.

B. Ajustări sau modificări ale dozei:

- În cazul apariției **manifestărilor toxice hematologice** (neutropenie, trombocitopenie) care nu sunt determinate de boala poate fi necesară întreruperea temporară a tratamentului cu Nilotinib și/sau reducerea dozei (vezi tabel 1):

Tabelul
Ajustări ale dozei în caz de neutropenie și trombocitopenie

LGC în fază cronică, recent diagnosticată, în cazul administrării dozei de 300 mg de două ori pe zi și LGC care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib, în fază cronică în cazul administrării dozei de 400 mg de două ori pe zi	NAN* < $1,0 \times 10^9/l$ și/sau numărul de trombocite < $50 \times 10^9/l$	1. Tratamentul cu Nilotinib trebuie întrerupt și hemoleucograma trebuie monitorizată. 2. Tratamentul trebuie reluat în decurs de 2 săptămâni după ce NAN > $1,0 \times 10^9/l$ și /sau numărul de trombocite > $50 \times 10^9/l$. 3. Dacă valorile hemoleucogramei rămân scăzute, poate fi necesară reducerea dozei la 400 mg o dată pe zi.
CML care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib în cazul administrării dozei de 400 mg de două ori pe zi	NAN* < $0,5 \times 10^9/l$ și/sau numărul de trombocite < $10 \times 10^9/l$	1. Tratamentul cu Nilotinib trebuie întrerupt și hemoleucograma trebuie monitorizată. 2. Tratamentul trebuie reluat în decurs de 2 săptămâni după ce NAN > $1,0 \times 10^9/l$ și /sau numărul de trombocite > $20 \times 10^9/l$. 3. Dacă valorile hemoleucogramei rămân scăzute, poate fi necesară reducerea dozei la 400 mg o dată pe zi.

* NAN = numărul absolut de neutrofile

- Dacă apar manifestări de **toxicitate non-hematologică**, moderate sau severe, semnificative clinic:
 - o trebuie întreruptă administrarea, aceasta putând fi reluată ulterior prin administrarea dozei de 400 mg o dată pe zi, după remisiunea manifestărilor toxice.
 - o dacă este adecvat din punct de vedere clinic, trebuie avută în vedere creșterea din nou a dozei la doza inițială de 300 mg de două ori pe zi la pacienții cu diagnostic recent de LGC, în fază cronică, sau la 400 mg de două ori pe zi la pacienți cu LGC care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib, în fază cronică și accelerată.

- **Creșteri ale valorilor lipazemiei:**
 - o in cazul creșterilor de Gradul 3-4 ale valorilor lipazemiei, trebuie reduse dozele la 400 mg o dată pe zi sau trebuie întreruptă administrarea medicamentului.
 - o valorile lipazemiei trebuie **testate lunar** sau după cum este **indicat clinic**.
- **Creșteri ale valorilor bilirubinemiei și ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor hepatice:**
 - o in cazul creșterilor de Gradul 3-4 ale bilirubinemiei și transaminazelor hepatice, trebuie reduse dozele la 400 mg o dată pe zi sau trebuie întreruptă administrarea medicamentului.
 - o valorile bilirubinemiei și ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor hepatice trebuie **testate lunar** sau după cum este **indicat clinic**.

Monitorizarea tratamentului :

- definirea raspunsului la tratament si monitorizarea se face conform recomandarilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org)..
- precauție la pacienții cu tulburări cardiace relevante; monitorizare atentă pentru evidențierea unui efect asupra intervalului QTc; efectuarea unei ECG inițiale înainte de începerea tratamentului cu nilotinib precum și ulterior, periodic, pe parcursul terapiei.
- Hipokaliemia și hipomagneziemia trebuie corectate înainte de administrarea nilotinib și trebuie monitorizate periodic pe parcursul terapiei.

Criterii de intrerupere a tratamentului:

1.pacientii cu LMC Ph1+ in faza cronica, ce au fost tratati cu Nilotinib ca terapie de prima linie si au obtinut un raspuns molecular profund sustinut (MR 4.5).

Intreruperea tratamentului poate fi luata in considerare la pacientii eligibili cu LMC in faza cronica Ph1+ care au fost tratati cu nilotinib 300mg X2/zi pentru minimum 3 ani daca raspunsul molecular profund se pastreaza pentru minimum 1 an inaintea intreruperii tratamentului. Intreruperea terapiei trebuie initiata de catre un medic cu experienta in tratamentul LMC.

Intreruperea tratamentului se va face numai cu conditia asigurarii monitorizarii corecte ulterioare:

- Nivelul transcriptului + hemoleucograma cu formula leucocitara
 - o la 4 saptamani in primul an
 - o la 6 saptamani in al doilea an
 - o apoi la 12 saptamani
- monitorizarea nivelului transcriptului trebuie efectuata cu test diagnostic cantitativ raportat la nivelele raspunsului din scala internationala (IS) , cu o sensibilitate de cel putin MR4.5 ($BCR/ABL \leq 0.0032\%IS$)
- pentru pacientii care pierd MR4 ($MR4 = BCR-ABL/ABL \leq 0.01\%IS$) dar nu MMR ($MMR = BCR-ABL/ABL \leq 0.1\%IS$) in timpul etapei de intrerupere a tratamentului , nivelul transcriptului BCR-ABL trebuie monitorizat la fiecare 2 saptamani pana cand nivelele BCR-ABL revin la un nivel intre MR4 si MR4.5. Pacientii care isi mentin nivelele BCR-ABL intre MMR si MR4 pentru minimum 4 masuratori consecutive se pot intoarce la orarul original de monitorizare.
- Pacientilor care pierd MMR trebuie sa li se reinitieze tratamentul in decurs de 4 saptamani de cand s-a detectat pierderea remisiunii. Terapia cu nilotinib trebuie reinitata cu o doza de 300mgX2/zi sau cu o doza redusa de 400mg/zi daca pacientul a utilizat o doza redusa inaintea intreruperii terapiei. Pacientilor carora li se reinitiaza tratamentul cu nilotinib trebuie sa li se monitorizeze nivelul de transcript lunar pana cand se restabileste MMR si apoi la 12 saptamani .

2.pacientii cu LMC Ph1+ in faza cronica, ce au fost tratati cu Nilotinib dupa o terapie anterioara cu imatinib si au obtinut un raspuns molecular profund sustinut (MR 4.5).

Intreruperea tratamentului poate fi luata in considerare la pacientii eligibili cu LMC in faza cronica Ph1+ care au fost tratati cu nilotinib pentru minimum 3 ani daca raspunsul molecular profund se pastreaza pentru minimum 1 an inaintea intreruperii tratamentului. Intreruperea terapiei trebuie initiata de catre un medic cu experienta in tratamentul LMC.

Intreruperea tratamentului se va face numai cu conditia asigurarii monitorizarii corecte ulterioare:

- Nivelul transcriptului + hemoleucograma cu formula leucocitara
 - a. la 4 saptamani in primul an
 - b. la 6 saptamani in al doilea an

c. apoi la 12 saptamani

- monitorizarea nivelului transcriptului trebuie efectuata cu test diagnostic cantitativ raportat la nivelele raspunsului din scala internationala (IS) , cu o sensibilitate de cel putin MR4.5 ($BCR/ABL \leq 0.0032\%IS$)
- la pacientii cu pierdere confirmata a MR4 ($MR4 = BCR-ABL/ABL \leq 0.01\%IS$) in timpul etapei de intrerupere a tratamentului (pierderea MR4 evidentiata la doua masuratori consecutive la interval de 4 saptamani) sau pierderea raspunsului molecular major ($MMR = BCR-ABL/ABL \leq 0.1\% IS$) trebuie sa se reinitieze tratamentul in decurs de 4 saptamani de cand s-a detectat pierderea remisiunii.
- Terapia cu nilotinib trebuie reinitziata cu o doza de 300mgX2/zi sau 400mgX2/zi.
- Pacientilor carora li se reinitiaza tratamentul cu nilotinib trebuie sa li se monitorizeze nivelul de transcript lunar pana cand se restabileste MMR sau MR4 si apoi la 12 saptamani .

3.Intoleranta la tratament

4.Esec terapeutic definit conform recomadarilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org)..

Prescriptori:

- inițierea se face de către medicii din specialitatile hematologie sau oncologie medicală, după caz , respectiv de medicul cu specializarea oncologie și hematologie pediatrică sau pediatrie cu supraspecializarea în hematooncologie pediatrică/oncologie pediatrică sau competență în oncopediatrie sau atestat de studii complementare în oncologie și hematologie pediatrică.
- continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog,după caz , medicului cu specializarea oncologie și hematologie pediatrică sau cu suprraspecializare/ competente sau atestat de studii complementare in oncologie și hematologie pediatrică sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.”