

Angina pectoris/ischemische hartziekte: nilotinib 5036

Bron	Studie	Effect
ref. 1 Kim TD et al. Clinical cardiac safety profile of nilotinib. Haematologica 2012;97:883-9.	studie n=81	81 patiënten werden gedurende mediaan 26 maanden (1-72 maanden) behandeld met nilotinib (startdosering 400 mg 2x daags). De patiënten werden na de behandeling gevolgd gedurende mediaan 44 maanden (2-73 maanden). Van de patiënten hadden er 6 (7%) een coronaire hartaandoening in de voorgeschiedenis, waarvan 4 (5%) een myocardinfarct. Er was echter maar een patiënt met een milde vorm van cardiovasculaire ziekte bij start van de behandeling. 41% van de patiënten had cardiovasculaire risicofactoren. 6 patiënten (7%) ontwikkelden een of meerdere acute coronaire syndromen, waaronder de patiënt met milde cardiovasculaire ziekte (3x acuut coronair syndroom) en een andere patiënt met myocardinfarct in de voorgeschiedenis (1x fataal myocardinfarct). Eén patiënt kreeg een acuut coronair syndroom voor start en na beëindiging van nilotinib. Bij de 4 patiënten met niet-fatale acute coronaire syndromen tijdens nilotinibtherapie kon de therapie worden voortgezet met slechts een korte onderbreking. De acute coronaire syndromen ontstonden mediaan 14,5 maand (2-68 maanden) na start van nilotinib. De patiënten met acute coronaire syndromen waren ouder en hadden een langere ziekteduur ten opzichte van de totale groep.
ref. 2 Brauchli YB et al. Fatal myocardial infarction during nilotinib treatment in a 60-year-old male patient. Acta Oncol 2010;49:523-5.	casus	Een 60-jarige man ontwikkelde druk achter het borstbeen 4 maanden na start van nilotinib 400 mg 2x per dag en op angina pectoris lijkende symptomen 3 maanden later. Er waren geen aanwijzingen voor een cardiovasculaire hartaandoening, maar coronaire angiografie was niet uitgevoerd. Een maand na verlaging van de dosering naar 600 mg/dag moest de patiënt worden gereanimeerd door een hartstilstand veroorzaakt door ventrikelfibrilleren. De patiënt overleed in het ziekenhuis. Er werd een recent myocardinfarct van het hele linkerventrikel ten gevolge van coronaire sclerose van de linkerkransslagader vastgesteld. Cardiale risicofactoren van de patiënt waren dyslipidemie en een BMI van 27 kg/m ² . Comedicatie was escitalopram 1x per dag en het diureticum torasemide indien nodig.
ref. 3 Novartis/Health Canada. TASIGNA (nilotinib) - possible risk of developing atherosclerosis-related conditions. 09-04-13.		Novartis en de Canadese registratieautoriteit waarschuwen voor ontwikkeling van atherosclerose-gerelateerde aandoeningen bij patiënten die worden behandeld met nilotinib. Meldingen zijn ontvangen uit klinische trials en gebruik na het op de markt komen. Patiënten moeten tijdens behandeling worden gecontroleerd op tekenen van atherosclerosegerelateerde ziekten. Daarnaast moeten lipide- en glucoseprofielen worden gecontroleerd voor en tijdens behandeling. De waarschuwing is opgenomen in de Canadese SPC. In een fase-III-studie bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde Ph+ CML werden atherosclerose-gerelateerde aandoeningen, zoals stenose van de coronaire slagaders, gemeld bij patiënten die nilotinib kregen (5,0% voor nilotinib 300 mg 2x daags en 6,1% voor nilotinib 400 mg 2x daags). Een analyse van de wereldwijde veiligheidsdatabase van Novartis (tussen 1 januari 2005 en 31 januari 2013) leverde in totaal 277 gevallen van atherosclerose. Het cumulatieve gebruik van nilotinib na het op de markt komen in 2007 wordt geschat op ongeveer 39.299 patiëntjaren. Zorgverleners wordt aangeraden om de klinische richtlijnen voor diagnose en management van patiënten met tekenen en symptomen van atherosclerose te volgen.
ref. 4 SPC Tasigna (nilotinib) 18-10-13.		<u>Dosering en wijze van toediening:</u> Patiënten met hartaandoeningen. Bij de klinische onderzoeken werden patiënten met ongecontroleerde of significante hartaandoeningen (bijv. recent myocardinfarct, congestief hartfalen, instabiele angina pectoris of klinisch significante bradycardie) uitgesloten van deelname. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met relevante hartaandoeningen.

ref. 4, vervolg		Verhoogde serumcholesterolspiegels zijn beschreven bij behandeling met Tasigna. Lipidenprofielen moeten bepaald worden voorafgaand aan de Tasigna therapie en indien klinisch geïndiceerd tijdens behandeling. <u>Bw:</u> Hartaandoeningen*: Vaak: angina pectoris, aritmie (inclusief tachycardie, boezemfibrilleren, bradycardie), palpitaties. Soms: cyanose. Frequentie niet bekend: myocard infarct. * gemeld bij de behandelingsarm met 300 mg tweemaal daags en/of 400 mg tweemaal daags in een fase III-onderzoek Voedings- en stofwisselingsstoornissen: Vaak: diabetes mellitus, hypercholesterolemie, hyperlipidemie, hypertriglyceridemie, hyperglykemie. Bloedvataandoeningen: Vaak: hypertensie.
ref. 5 SPC Tasigna (nilotinib) 28-11-07, wetenschappelijke discussie en SPC Tasigna (nilotinib) 18-10-13, wetenschappelijke informatie na registratie SPC Imakrebin (imatinib) 12-03-2013.		Chronische myeloïde leukemie wordt standaard behandeld met imatinib. Bij behandeling van deze patiënten met imatinib treedt zelden angina pectoris of myocardinfarct op. Bij behandeling van deze patiënten met nilotinib treedt vaak angina pectoris op. Twee fase-III-studies waarin nilotinib en imatinib worden vergeleken met betrekking tot ischemische hartziekte maken deel uit van het risicomanagementplan van nilotinib. De resultaten hiervan worden maandelijks doorgegeven aan de registratieautoriteiten. Op 30 mei 2013 zijn op basis hiervan de bijwerkingen na 48 maanden opgenomen in de SPC. Gegevens over bijwerkingen waren ten tijde van registratie afkomstig van een fase-II-studie met 438 patiënten die resistent waren voor imatinib of dit niet verdroegen. Van de 438 patiënten hadden er 318 leukemie in de chronische fase en 120 in de acceleratiefase. Patiënten werden behandeld met nilotinib 400 mg 2x daags. Verhoging van de dosis tot 600 mg 2x daags vond maar bij een klein aantal patiënten plaats (12,9% en 21,7%). De gemiddelde duur van de behandeling was respectievelijk 315,8 en 225,9 dagen en de gemiddelde dagdosering was ongeveer 700 mg. Er was geen controlegroep. Angina pectoris met toxiciteit graad 3 tot 4 trad op bij 1,3% van de patiënten. Hetzelfde was het geval voor myocardinfarct met toxiciteit graad 3 tot 4. Myocardischemie trad op bij 5,1% van de patiënten (6,3% in de chronische fase en 2,4% in de acceleratiefase). De 23 patiënten hadden in totaal 40 episodes van myocardischemie, waarvan 6 gerelateerd aan nilotinib. Een myocardinfarct trad op bij 1,8% van de patiënten (1,9% in de chronische fase en 1,6% in de acceleratiefase). Van de 8 myocardinfarcten was er 1 gerelateerd aan nilotinib.

Opmerkingen:

-

Datum literatuursearch: 29 oktober 2013.

Risicofactoren	-
Incidentie	-

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing deskundigen	ja	ja	19 november 2015